



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

DISPOSICIÓN N°

8253

BUENOS AIRES,

07 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-003067-15-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la autorización de nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ENBREL / ETANERCEPT, formas farmacéuticas POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA O AUTOINYECTOR, autorizada por el Certificado N° 48001.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que de fojas 997 a 999 obra el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Rg.

NER



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

DISPOSICIÓN N° **8253**

Que a fojas 1000 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., el cambio de prospecto para la especialidad medicinal denominada ENBREL / ETANERCEPT, formas farmacéuticas POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA O AUTOINYECTOR, autorizada por el Certificado N° 48001, cuyos textos constan de fojas 248 a 393 para la solución inyectable en jeringa prellenada, de fojas 394 a 555 para la solución inyectable con autoinyector y de fojas 556 a 738 para el polvo liofilizado inyectable, anulando las anteriores y desglosándose de fojas 248 a 296, 394 a 447 y de fojas 556 a 616.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3207/99, las fojas 248 a 296, 394 a 447 y 556 a 616 aprobadas en el artículo 1º.

*nr*  
*fp*



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

# DISPOSICIÓN N° 8253

ARTÍCULO 3º.- Acéptese 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 N° 48001 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-003067-15-3.

DISPOSICIÓN N°

*NR*

# 8253

*Rg*

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8253** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48001, y de acuerdo a lo solicitado por PFIZER S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: ENBREL / ETANERCEPT

Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA O AUTOINYECTOR

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3207/99

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-003682-99-6

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICIÓN N° 5507/13	Solución inyectable en jeringa prellenada: fojas 248 a 393, desglosando de 248 a 296.  Solución inyectable con autoinyector: fojas 394 a 555, desglosando de 394 a 447.

*Rg. NCR*



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

		Polvo liofilizado inyectable: fojas 556 a 738, desglosando de 556 a 616.
--	--	--

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 PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 48001, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ..... 07 OCT 2015 de .....

Expediente N°: 1-47-0000-003067-15-3

DISPOSICIÓN N°

**8253**

hp. NR

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

0-7 OCT 2015

8253

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



**ENBREL  
ETANERCEPT**  
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Irlandesa

Exclusivamente para uso subcutáneo

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

**FORMULA**

Cada jeringa prellenada de 25 mg contiene: Etanercept 25 mg, sacarosa, cloruro de sodio, clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio dibásico dihidratado, Fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua para inyección.

Cada jeringa prellenada de 50 mg 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<sub>H2</sub> y C<sub>H3</sub> y la región de la bisagra, pero no el dominio C<sub>H1</sub> 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) alfa (FNT- $\alpha$ ).

Clasificación ATC: L04AB01.

**INDICACIONES**

Artritis reumatoidea:

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 249



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

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

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

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

#### **Artritis idiopática juvenil**

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

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

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

Enbrel no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

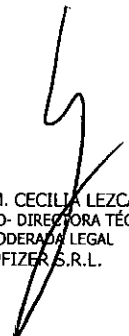
#### **Artritis psoriásica**

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

#### **Espondiloartritis axial**

#### **Espondilitis anquilosante (EA)**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe



M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N° 250

8253



Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa severa en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional.

#### Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica severa en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o evidencia de imagen por RNM, que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

#### Psoriasis en placa

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a severa que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)

#### Psoriasis pediátrica en placa

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

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS** 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 251

8253  
A.N.M.A.T.  
FOLIO  
Página 248 de 49  
7 DE ENTR.

## FARMACODINAMIA

### Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta los datos de cuatro estudios controlados y aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoidea, tres estudios en artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), un estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, un estudio en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, un estudio en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica y cuatro 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

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.

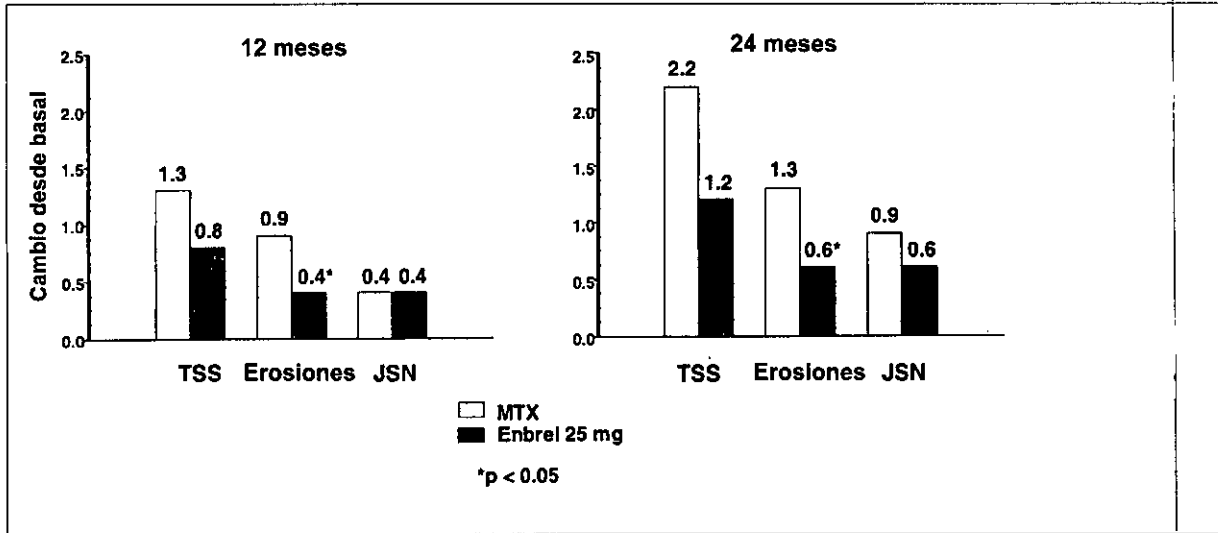
Se comparó la eficacia de Enbrel con metotrexato en un tercer estudio aleatorio, controlado con droga activa, con evaluaciones radiológicas ciegas como una variable principal en 632 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa (< 3 años de duración) vírgenes de tratamiento con metotrexato. Se administraron 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**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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.

*Handwritten initials*

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

*Signature*  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PITZER S.R.L.

# ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 254

S.M.A.  
Página 7 de 252

8253

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Variable	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
<b>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</b>			
<b>RESPUESTAS ACR<sup>A</sup></b>			
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
<b>DAS</b>			
Evaluación basal <sup>B</sup>	5,5	5,7	5,5
Puntaje en la semana 52 <sup>B</sup>	3,0	3,0	2,3 †,φ
Remisión <sup>C</sup>	14%	18%	37% †,φ
<b>HAQ</b>			
Basal	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8 †,φ
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			

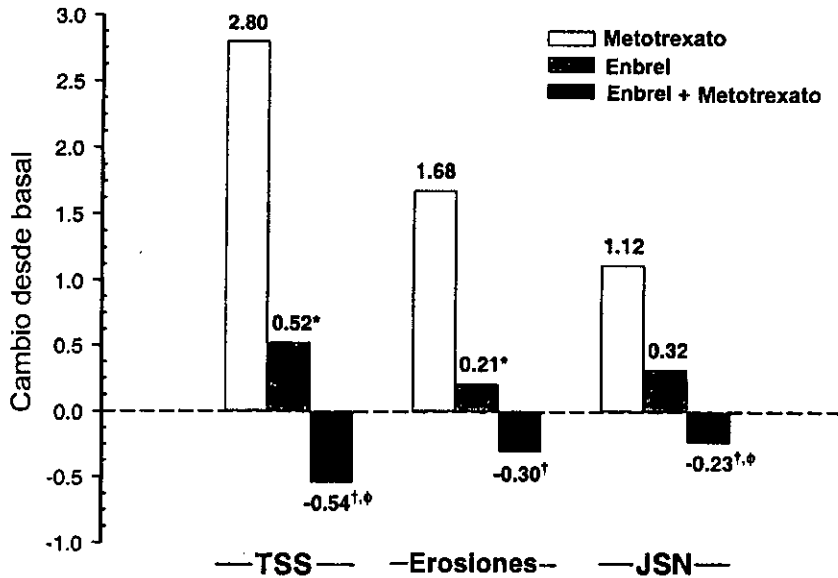
La progresión radiológica a los 12 meses fue significativamente inferior en el grupo de Enbrel que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de las dos monoterapias para retardar la progresión radiográfica (Ver figura a continuación).

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

253

**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  $\phi = p < 0,05$  para comparaciones de Enbrel + Metotrexato vs. Enbrel

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.

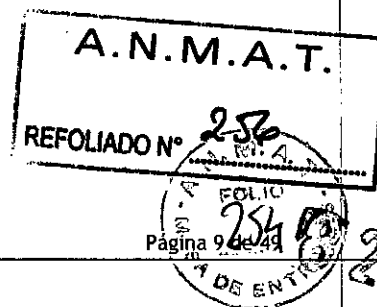
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

Handwritten signature/initials.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



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 (oligoartritis, pauciartritis y de aparición sistémica). 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.

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  $\geq 116$  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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

FOLIO 258  
Página 10 de 49  
7 DE ENERO 2015

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.

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

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

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

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. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

#### 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 ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  articulaciones hiperestésicas) en por lo menos una

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  meses podían continuar con una dosis estable  $\leq 25$  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.

RESPUESTA DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA EN EL ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO		
Respuesta en Artritis Psoriásica	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n=104	ENBREL <sup>a</sup> n=101
<b>ACR 20</b>		
Mes 3	15	59 <sup>b</sup>
Mes 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Mes 3	4	38 <sup>b</sup>
Mes 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Mes 3	0	11 <sup>b</sup>
Mes 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Mes 3	31	72 <sup>b</sup>
Mes 6	23	70 <sup>b</sup>

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. LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe



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 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 Índice 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



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

a:  $p < 0,001$  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 meses de tratamiento. Se

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A. N. M. A. T.  
261  
REFOLIADO N°

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 14

N. M. A. T.  
8253

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.

#### Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Respuesta de Eficacia en el Ensayo de SpAax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron las Variables		
Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	Enbrel n = entre 103 y 105*
ASAS** 40	15.7	32.4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36.1	52.4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10.4	33.0 <sup>a</sup>

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA VEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



ASAS remisión parcial	11.9	24.8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23.9	43.8 <sup>d</sup>

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

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían Enbrel. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel ( $n = 95$ ) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ).

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

Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de tratamiento.

#### Adultos con psoriasis en placa

Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en el ítem INDICACIONES. En la población de estudio, los pacientes que "no han respondido a" se definen como los que presentan una respuesta insuficiente ( $PASI < 50$  o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos cada una de las 3 principales terapias sistémicas disponibles.

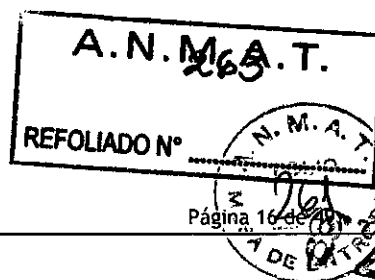
No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a severa (que responden a otras terapias sistémicas) en estudios que comparen directamente Enbrel con otras terapias sistémicas.

Se evaluó la seguridad y eficacia de Enbrel en cuatro estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con psoriasis en placa. La variable principal de eficacia en los cuatro estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzó un PASI 75 (es decir, por lo

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



menos una mejoría del 75 % en el resultado del Índice de Área y Severidad de la Psoriasis [PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*] desde el valor basal) a las 12 semanas.

El Estudio 1 fue un estudio de Fase 2 en pacientes  $\geq 18$  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.

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

En el 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 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, 3 y 4:

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
264  
REFOLIADO N°

Página 17 de 49

A.N.M.A.T.  
FAL  
7 DE ENERO

253

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Respuestas de pacientes con Psoriasis en los ensayos 2, 3 y 4											
	Ensayo 2					Ensayo 3			Ensayo 4		
	Placebo	25 mg Dos veces/ semana		50 mg Dos veces/ semana		Placebo	25 mg Dos veces/ semana	50 mg Dos veces/ semana	Placebo	50 mg / semana	50 mg / semana
	n=166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196	n = 46	n=96	n=90
<b>Respuesta (%)</b>	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>
<b>PASI 50</b>	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
<b>PASI 75</b>	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
<b>DSGA<sup>b</sup>, aclaramiento o casi aclaramiento</b>	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

p ≤ 0,0001 en comparación con el placebo

<sup>a</sup> No se realizaron comparaciones estadísticas contra placebo a las 24 semanas en los Estudios 2 y 4 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.

<sup>b</sup> 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 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,

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ML

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
265  
REFOLIADO N°

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 18 de 49

mantuvieron su respuesta PASI 75 durante las 36 semanas. En los pacientes que recibieron 25 mg dos veces por semana durante todo el estudio, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 y 36.

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

En los estudios abiertos a largo plazo (hasta 34 semanas) donde se administró ENBREL sin interrupción, se mantuvieron las respuestas clínicas y la seguridad fue similar a la de los estudios a corto plazo.

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

#### *Anticuerpos frente a Enbrel*

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

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

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

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

#### **Pacientes pediátricos con psoriasis en placa**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



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  $\geq 3$  en la sPGA, con  $\geq 10\%$  del área de superficie corporal afectada y PASI  $\geq 12$ ). 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 pediátrica 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 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
sPGA "clara", o "mínima" n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	14 (13 %)

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

A:  $p < 0,0001$  en comparación con el placebo.

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.

Durante un período aleatorizado libre de droga, una proporción significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo, presentaron 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.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

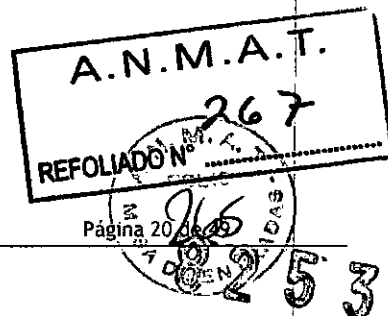
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

125



# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



## 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 %. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , y el área bajo la curva (AUC) fue de  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

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

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

### • *Distribución*

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

### • *Eliminación*

La eliminación de etanercept del organismo es lenta. La vida media de eliminación es de aproximadamente 70 horas. El clearance en pacientes con artritis reumatoidea es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

- Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres. **Linealidad**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

A.N.M.A.T.  
268  
REFOLIADO N°

FOLIO  
Página 21

0253

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

### Poblaciones Especiales

- **Pacientes con disfunción renal**

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 renal aguda. La presencia de disfunción renal no requiere ajustes posológicos.

- **Pacientes con disfunción hepática**

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

- **Pacientes de edad avanzada**

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

- **Población pediátrica**

#### Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

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

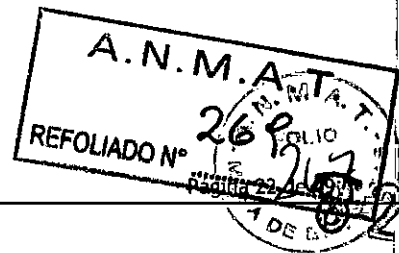
#### Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado de equilibrio fue de 1,6 a 2,1 mcg/ml a las 12, 24 y

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



53

48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placa tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

##### *Pacientes adultos con artritis reumatoidea*

Se recomienda administrar 25 mg de Enbrel dos veces por semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

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

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

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

##### *Pacientes adultos con psoriasis en placa*

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

##### *Poblaciones especiales*

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

VB

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

A.N.M.A.  
272  
REFOLIADO N.º.

Página 23 de 44

8253

***Disfunción renal y hepática:***

No es necesario ajustar la dosis.

***Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)***

No es necesario ajustar la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

***Población pediátrica***

La dosis de Enbrel en pacientes pediátricos de basa en el peso corporal. Los pacientes con un peso corporal inferior a 62,5 kg deben ser medicados con dosis calculadas de manera precisa en función del peso corporal, con Enbrel 25 mg/ml, preparado desde el polvo liofilizado y el disolvente para la solución inyectable (ver dosificación para indicaciones específicas)

Los pacientes con un peso de 62,5 kg o más, pueden ser medicados con el autoinyector prellenado o la jeringa prellenada de dosis fijas.

***Pacientes con artritis idiopática juvenil***

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

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

***Pacientes con psoriasis en placa (a partir de los 6 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.

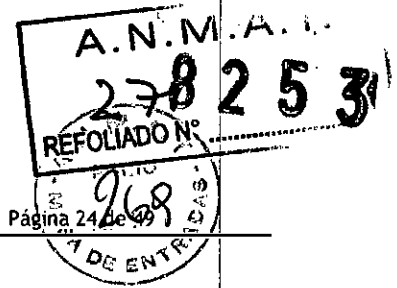
Si estuviera indicada la reanudación del tratamiento con Enbrel, deberá observarse la recomendación sobre la duración del tratamiento arriba mencionada. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg hasta un máximo de 50 mg por dosis una vez por semana.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



## Forma de administración

Antes de la inyección, la jeringa prellenada de Enbrel de uso único debe dejarse reposar aproximadamente 15-30 minutos, para que tome temperatura ambiente. El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se alcanza la temperatura ambiente. La solución debe ser clara e incolora o de color amarillo pálido y prácticamente exenta de partículas visibles.

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 de un profesional de la salud.

*Conservación de Enbrel:* Enbrel debe mantenerse entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

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

## 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 Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

### • *Reacciones alérgicas*

Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angiodema y urticaria: se han producido reacciones serias. En presencia de reacciones alérgicas serias o anafilácticas, se deberá suspender la administración de etanercept inmediatamente y comenzar una terapia apropiada. El capuchón de la jeringa contiene látex (caucho natural seco) el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex.

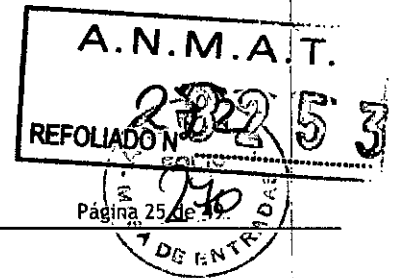
### • *Inmunosupresión*

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



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.

En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

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

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

- **Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos**

*Tumores malignos hematopoyéticos y sólidos (excepto cáncer de piel)*

Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el período post-comercialización (ver Reacciones Adversas). 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 y leucemias 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 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.

Se han notificado tumores malignos (especialmente Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), algunos con desenlace fatal, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del FNT (inicio de la terapia  $\leq$  18 años), incluido Enbrel. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras asociadas con inmunosupresión. En base al conocimiento actual, no puede detectarse el posible riesgo de desarrollo de linfomas u otros tumores sólidos o hematopoyéticos en pacientes tratados con antagonistas del FNT.

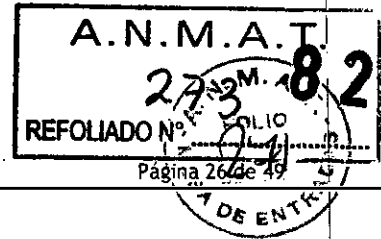
- **Cáncer de piel**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Se ha notificado cáncer de piel melanoma y cáncer de piel distinto de melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del FNT incluido etanercept. Se han comunicado casos de carcinoma de células Merkel después de la comercialización en forma muy infrecuente en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel. Al combinarse con 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 control, especialmente en pacientes con psoriasis.

- **Reacciones hematológicas**

Se han registrado casos aislados de pancitopenia y casos muy raros de anemia aplásica, 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**

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Enbrel. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Enbrel. 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.

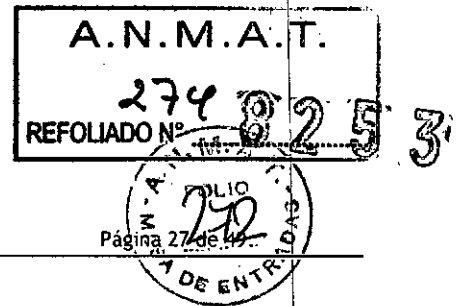
- **Eventos neurológicos**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



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. Además muy raramente se han presentado informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluido el síndrome de Guillen-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

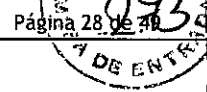
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



- **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 ha informado de infecciones serias, sepsis y tuberculosis e infecciones oportunistas incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis, con el empleo de etanercept (ver Reacciones Adversas). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). Algunas de estas infecciones fueron mortales.

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. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con infecciones crónicas. 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, advertencias y precauciones y reacciones adversas).

- **Tuberculosis (TBC)**

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectableFOLIO 254  
Página 24 de 491

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

- **Reactivación 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 empeoramiento de la hepatitis C en pacientes tratados con etanercept. Se debe utilizar Enbrel con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

- **Tratamiento concomitante con anakinra**

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

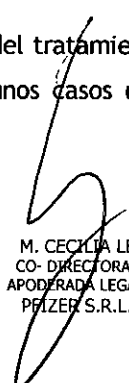
- **Tratamiento concomitante con abatacept**

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

- **Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes**

Se han recibido informes de hipoglucemia después del inicio del tratamiento con Enbrel en pacientes que recibían medicación para la diabetes, necesiéndose en algunos casos una reducción de la medicación antidiabética.

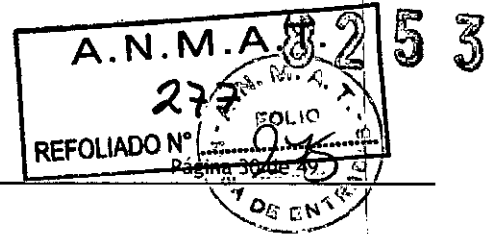
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe



M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PRIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



- **Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)**

Se han recibido informes de EII y uveítis en pacientes con AIJ tratados con Enbrel.

- **Hepatitis alcohólica**

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a severa, Enbrel no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel fue significativamente superior tras 6 meses. No se recomienda el empleo de etanercept para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deberán emplear etanercept con precaución en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a severa.

- **Granulomatosis de Wegener**

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

- **Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad**

Los estudios teratológicos llevados a cabo en ratas y conejos con dosis que reflejaron niveles de exposición sistémica basados en el área bajo la curva de etanercept de por lo menos 26 veces superiores que con la dosis terapéutica de 25 mg recomendada en seres humanos, no revelaron evidencias de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. No se dispone de datos preclínicos respecto de la toxicidad peri y posnatal con etanercept y de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y la capacidad reproductora.

- **Mujeres en edad fértil**

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con Enbrel y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo.

- **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.

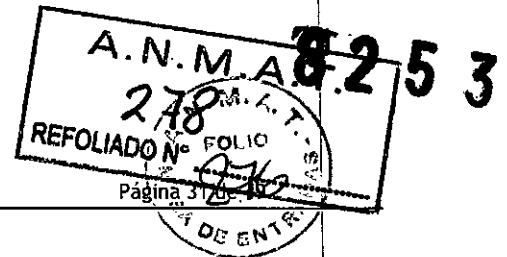
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

102

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



No se dispone de datos preclínicos respecto de la toxicidad peri y posnatal con Enbrel y de los efectos de Enbrel sobre la fertilidad y la capacidad reproductora. Se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas basadas en el AUC de Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos.

Etanercept atraviesa la placenta y ha sido detectado en el suero de infantes de pacientes tratadas con etanercept durante el embarazo. El impacto clínico de esto se desconoce, sin embargo los infantes pueden presentar riesgo aumentado de infección. Generalmente, no se recomienda, la administración de vacunas vivas a infantes dentro de las 16 semanas después de la última dosis de etanercept administrada a la madre.

- **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

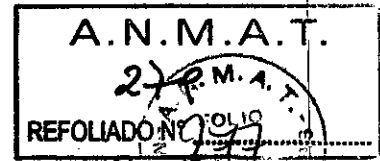
Debido a la falta de estudios de incompatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros productos medicinales.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Página 32 de 49.

8253

DE ENTRADA

## INTERACCIONES

### Tratamiento concomitante con anakinra

Se observó una mayor incidencia de infecciones serias en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que en los pacientes tratados con etanercept únicamente o con anakinra 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 (7%) y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo (Ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

### Tratamiento concomitante con abatacept

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.

### Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

No se observaron interacciones cuando se administró etanercept con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (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 metotrexato, digoxina y warfarina.

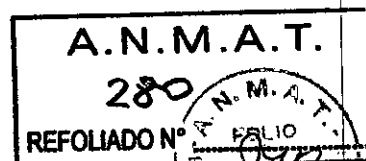
## REACCIONES ADVERSAS

- *Pacientes adultos*

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA MEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



8253

Página 33 de 49

7 DE ENTR

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 graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Enbrel y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Enbrel incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

15

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

A.N.M.A.T.  
281  
REFOLIADO Nº

FOLIO 219  
Página 34 de 40  
7 DE ENERO

8253

estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y absesos. En los ensayos sobre riég y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

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

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), virales (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas incluyeron *Cándida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumonia*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones).

• **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.

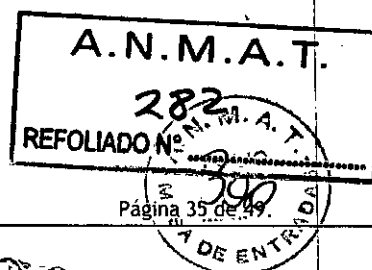
En la experiencia post-comercialización, las reacciones alérgicas, incluyendo angioedema y urticaria, fueron infrecuentes y, en raras ocasiones, se informaron reacciones serias.  
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ps

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



8253

- **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 y trastornos linfoproliferativos**

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma. En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Enbrel en ensayos clínicos de artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas. Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

- **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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

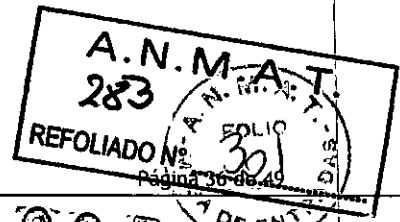
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

600



ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



8253

- ***Pancitopenia y anemia aplásica***

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección Advertencias y Precauciones).

- ***Enfermedad pulmonar intersticial***

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

- ***Tratamiento concomitante con anakinra***

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

- ***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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

*Bas*

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

A.N.M.A.T.  
284 M.A.T.  
REFOLIADO N° 332  
Página 37 de 49.  
8253 DE ENTR

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

REACCION ADVERSA	CONTROLADO CON PLACEBO		CONTROLADO CON DROGA ACTIVA (ESTUDIO III)	
	PORCENTAJE DE PACIENTES		PORCENTAJE DE PACIENTES	
	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
Vómitos	-	3	8	5
Úlcera oral	1	2	14	6
Alopecia	1	1	12	6
Neumonitis ("del tipo MTX")	-	-	2	0

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

- \* 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:

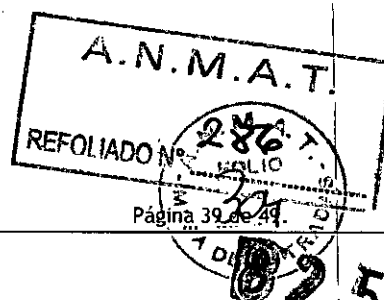
Cardiovascular:	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, hipertensión, hipotensión, trombosis venosa profunda, tromboflebitis
Digestivo:	colecistitis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, apendicitis
Musculoesquelético:	bursitis, polimiositis
Nervioso:	isquemia cerebral, 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:

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



hemorragia gastrointestinal, hidrocefalia 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 pacientes entre 2 y 18 años con AIJ, incluyeron varicela, con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas, gastroenteritis, apendicitis, 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.

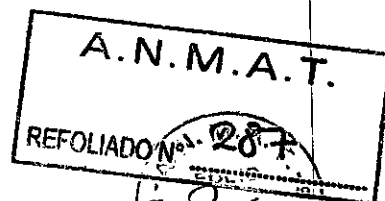
Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Enbrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Página 40 de 49

3 DE ENTR  
825

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.

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

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

#### 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:

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 2811

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 41 de 49

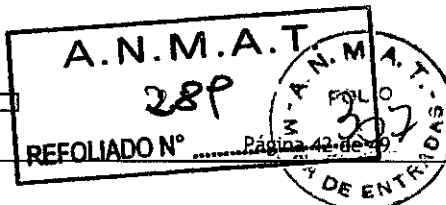
2016  
7 DE ENERO  
825

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Muy frecuentes:	Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones de la piel)
Infrecuentes:	Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias)
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, por protozorios, bacterianas, micobacterias atípicas, infecciones virales y Legionella)
Desconocidas	Listeria
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos quistes y pólipos)</b>	
Infrecuentes	Cáncer de piel no melanoma
Raros	Linfoma, Melanoma
Desconocidos	Leucemia, Carcinoma de Células de Merkel
<b>Sistema hemolinfático</b>	
Infrecuentes	Trombocitopenia.
Raros	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.
Muy raros	Anemia aplásica.
<b>Sistema inmunológico</b>	
Comunes	Reacciones alérgicas; formación de autoanticuerpos.
Raros	Reacciones alérgicas / anafilácticas serias, (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis.
Infrecuentes	vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

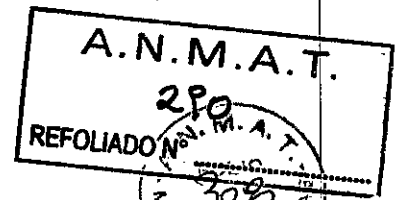


8253

Desconocidos	Síndrome de activación macrofágica
<b>Generales y reacciones en el sitio de la administración</b>	
Muy comunes	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón).
Comunes	Fiebre
<b>Sistema nervioso</b>	
Raros	Convulsiones, episodios desmielinizantes del SNC que incluyeron esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa
Muy raros	Casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (incluida fibrosis pulmonar y neumonitis)

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Página 43 de 49.

8253

<b><i>Piel y tejido subcutáneo</i></b>	
Comunes	Prurito
Infrecuentes	Angioedema, urticaria, erupción, psoriasis (Nueva aparición o exacerbación pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies) y erupción psoriasiforme
Raros	Vasculitis cutánea (incluida vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Muy raros	Necrólisis epidérmica tóxica
<b><i>Sistema musculoesquelético y tejido conectivo</i></b>	
Raros	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome lupiforme
<b><i>Aparato Cardiovascular</i></b>	
Raros	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva
<b><i>Trastornos oculares</i></b>	
Infrecuentes	Uveítis, escleritis
<b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>	
Raros	Elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune

Reportes de reacciones adversas sospechosas

Es importante reportar las reacciones adversas luego de la autorización de venta del producto medicinal. Permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa, siguiendo los lineamientos locales del país.

**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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m<sup>2</sup> (~25 mg) administradas dos veces por semana.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

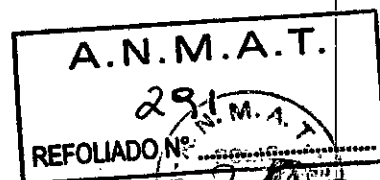
105

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Página 44 de 49

2014  
7 DE ENERO  
53

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.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.

#### PRESENTACION

Cada estuche de Enbrel 25 mg contiene: 4 jeringas prellenadas de dosis única y 8 torundas (toallitas) impregnadas de alcohol.

Cada estuche de Enbrel 50 mg contiene: 4 jeringas prellenadas de dosis única y 8 torundas (toallitas) impregnadas de alcohol.

#### INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACION Y ADMINISTRACION DE LA INYECCION

Enbrel

Etanercept

#### EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTANEO

##### Introducción

A continuación se detallan las instrucciones para la preparación y administración de la inyección de Enbrel.

Lea detenidamente estas instrucciones y sígalas paso a paso. El médico o su enfermera lo asesorarán sobre las técnicas para autoaplicarse la inyección o aplicársela a un niño.

No intente administrar una inyección hasta no estar seguro de haber comprendido cómo preparar y administrar la inyección.

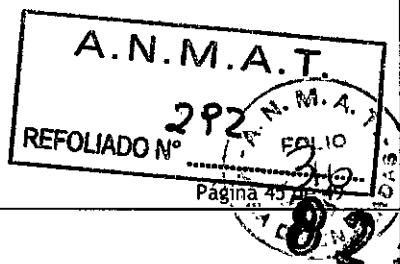
Las jeringas prellenada de Enbrel deberán conservarse en heladera entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

Cualquier duda que tenga respecto del tratamiento con Enbrel (por ejemplo, qué debe hacerse si usted olvida aplicar una dosis), comuníquese con su médico.

**PASO 1: Cómo prepararse para la administración de la inyección**

1. Lave sus manos cuidadosamente con agua caliente y jabón.
2. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
3. Saque el estuche de Enbrel que contiene las jeringas prellenadas de la heladera y colóquelo sobre la mesa de trabajo. Retire una jeringa prellenada y una gasa embebida en alcohol y colóquelos sobre la mesa de trabajo. No agite la jeringa prellenada de Enbrel. Ponga el estuche con el resto de las jeringas prellenadas nuevamente en la heladera (2 °C - 8 °C). Si tiene alguna duda sobre la conservación, comuníquese con su médico o farmacéutico para mayores instrucciones.
4. Verifique la fecha de vencimiento impresa en la jeringa prellenada. Si está vencida, no la utilice y contacte a su farmacéutico.
5. Deje reposar la jeringa durante 15 a 30 minutos para que la solución de Enbrel adquiera temperatura ambiente. La solución debe ser clara e incolora o de color amarillo pálido y prácticamente exenta de partículas visibles. **NO** retire el capuchón de la aguja mientras permite que tome temperatura ambiente. No entibie Enbrel de ninguna otra forma (por ejemplo, en un horno microondas o con agua caliente).
6. Prepare los otros elementos que va a necesitar para la inyección: una gasa embebida en alcohol y una torunda de algodón o gasa.
7. Verifique la solución en la jeringa. Debe ser clara e incolora o de color amarillo claro y prácticamente exenta de partículas visibles. Este aspecto es normal para Enbrel. No utilice la solución si está descolorida, turbia o si contiene partículas distintas a las antes descritas. Si a usted le preocupa el aspecto de la solución, diríjase a su farmacéutico para asesoramiento.

**PASO 2: Cómo seleccionar el sitio de inyección**

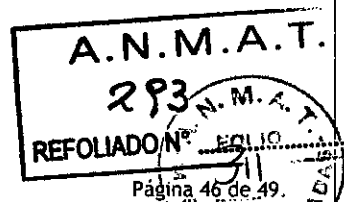
1. Los tres sitios recomendados para la aplicación de la inyección de Enbrel con la jeringa prellenada son: (1) la parte central y delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto la zona

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

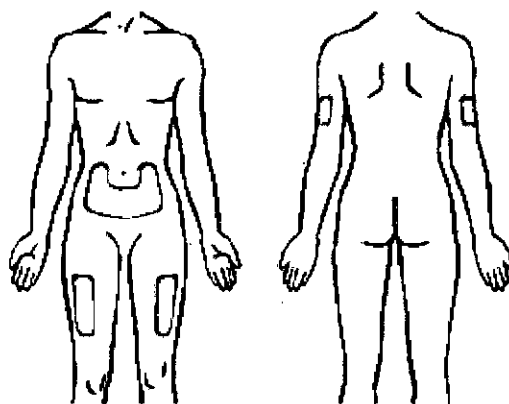
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) la parte superior externa del brazo. Si se va a aplicar la inyección usted mismo, no utilice la parte superior externa del brazo.



Delantera

Espalda

2. Rote los sitios de aplicación de la inyección. Asegúrese de que la nueva inyección se aplique a una distancia de por lo menos 3 cm del sitio anterior. **NO** se aplique la inyección en zonas doloridas, enrojecidas, con moretones o durezas. Evite las zonas con cicatrices o marcas de elásticos.
3. Si Ud. tiene psoriasis, no aplique la inyección en manchas enrojecidas, con costras o con escamas ("lesiones psoriásicas").

### **PASO 3: Cómo inyectar la solución de Enbrel**

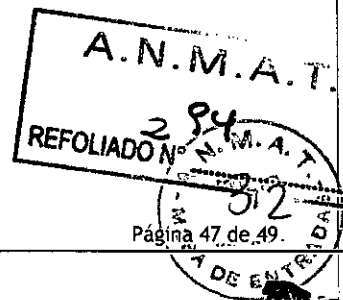
1. Limpie el sitio donde se va a aplicar la inyección de Enbrel con una gasa embebida en alcohol, efectuando movimientos circulares. **NO** vuelva a tocar esta zona antes de aplicarse la inyección.
2. Tome la jeringa prellenada de la mesa de trabajo. Extraiga el capuchón de la aguja con firmeza de un tirón. Tenga cuidado de no doblar o torcer el capuchón al retirarlo para no dañar la aguja.

Es posible que al retirar el capuchón observe una gotita en la punta de la aguja; es normal. No toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

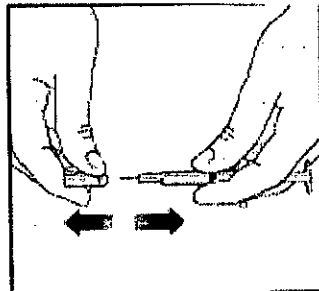
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

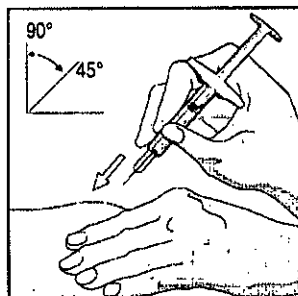


8253

No toque ni golpee el émbolo, ya que podría escaparse el líquido.

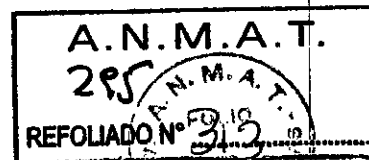


3. Cuando la zona desinfectada de la piel se haya secado, forme un pellizco alrededor de la misma con una mano y sujétela firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa como si fuera un lápiz.
4. Con un movimiento rápido y corto inserte completamente la aguja en la piel en un ángulo entre 45° y 90°. A medida que adquiera experiencia, encontrará el ángulo que más cómodo le resulte. Tenga cuidado de no empujar la aguja muy despacio o con demasiada fuerza.



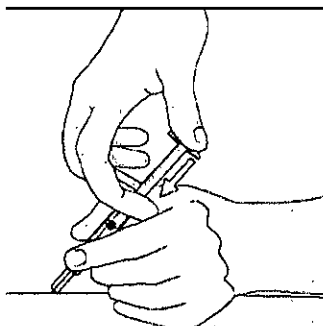
# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



8253

5. Cuando la aguja esté completamente insertada en la piel, suelte la piel que sujetaba. Con la mano libre, sostenga la jeringa cerca de su base para estabilizarla. Luego empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad lenta y constante.



6. Una vez vacía la jeringa, retire la aguja de la piel, cuidando de mantener el mismo ángulo en el que fue insertada. Si hubiera un poco de sangre en el sitio de inyección, mantenga presionado un algodón o gasa durante 10 segundos sobre el mismo. No frote el sitio donde se aplicó la inyección. Si lo desea, puede colocarse un apósito adhesivo.

#### **PASO 4: Cómo descartar los elementos**

La jeringa prellenada es solamente para administración de uso único. **NUNCA** vuelva a utilizar la jeringa ni la aguja. **Nunca** vuelva a tapar la aguja con el capuchón. Descarte las agujas y jeringas según las instrucciones del médico ó farmacéutico.

**CONSULTE TODAS SUS DUDAS A SU MEDICO**

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

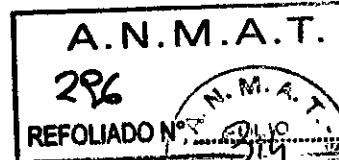
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

201

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Página 49 de 49.

8253

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

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

Elaborado por: Wyeth Biopharma, Grange Castle, Irlanda  
Acondicionado por: Wyeth Pharmaceuticals, Inglaterra

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.001

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: -----  
LPD: 20/Oct/2014

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

**En Uruguay:**

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollati 1474 of 302 - Montevideo.  
DT: QF Laura Conti

**En Paraguay:**

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. López N° 3794 - Edificio Citicenter 4to piso. Asunción

DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Enbrel 25 mg: Certificado de Registro Sanitario N° 17999-01-EF

Enbrel 50 mg: Certificado de Registro Sanitario N° 18234-01-EF

**Sobredosis:** Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel 220418 Asunción. Paraguay.

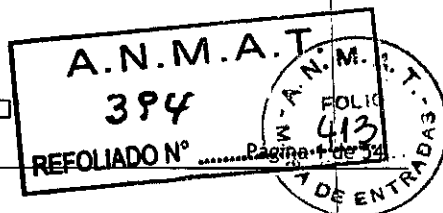
Para mayor información del producto comunicarse al teléfono: (595 21) 6207711

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledsyringe

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



8253

**ENBREL**  
**ETANERCEPT**  
Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Irlandesa

Exclusivamente para uso subcutáneo

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción 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<sub>H</sub>2 y C<sub>H</sub>3 y la región de la bisagra, pero no el dominio C<sub>H</sub>1 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) alfa (FNT- $\alpha$ ).

Clasificación ATC: L04AB01.

#### INDICACIONES

##### Artritis reumatoidea

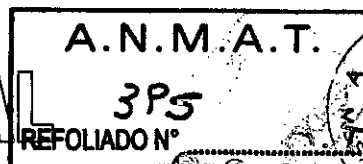
Enbrel, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa moderada a severa en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

*pat*

ORIGINAL



82351  
Página 2 de 5

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

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

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

#### **Artritis idiopática juvenil**

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

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

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

Enbrel no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

#### **Artritis psoriásica**

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

#### **Espondiloartritis axial**

#### **Espondilitis anquilosante (EA)**

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa severa en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AUTORIZADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

007



ORIGINAL

A.N.M.A.T.

396

REFOLIADO N°

Página 34 de 54



8253

### Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica severa en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o evidencia de imagen por RNM, que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

### Psoriasis en placa

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a severa que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)

### Psoriasis pediátrica en placa

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

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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 proteínas) 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N°

397



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 4 de 54

8253

## FARMACODINAMIA

### Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta los datos de cuatro estudios controlados y aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoidea, tres estudios en artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), un estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, un estudio en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, un estudio en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica y cuatro 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).

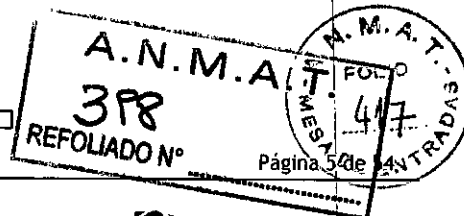
Las respuestas ACR 20 y 50 fueron superiores en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses que en los pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel 62 % y 59 %, placebo 23 % y 11 % a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR 50: Enbrel 41 % y 40 %, placebo 8 % y 5 % a los 3 y 6 meses respectivamente;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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODEADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



8253

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.

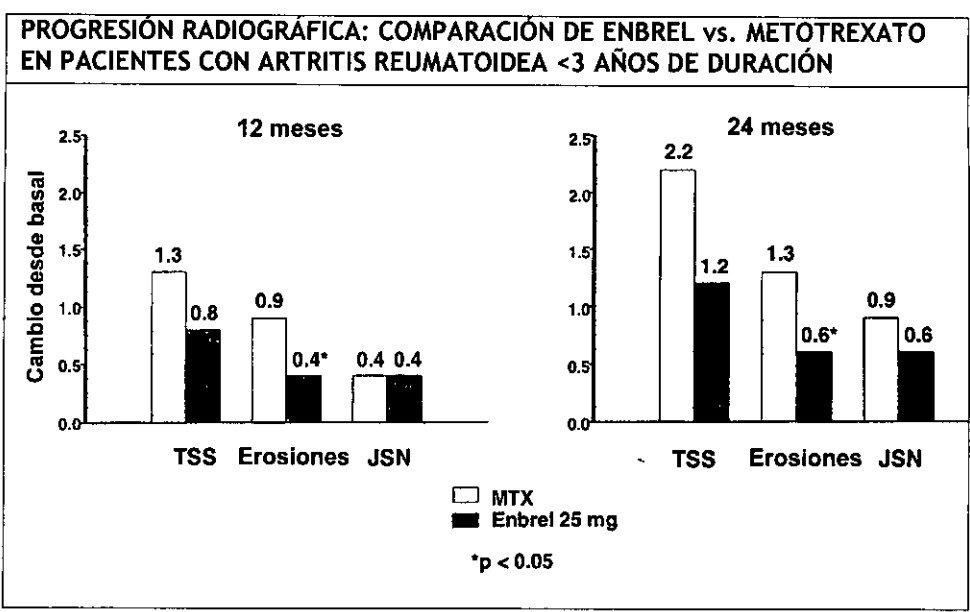
Se comparó la eficacia de Enbrel con metotrexato en un tercer estudio aleatorio, controlado con droga activa, con evaluaciones radiológicas ciegas como una variable principal en 632 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa (< 3 años de duración) vírgenes de tratamiento con metotrexato. Se administraron 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

82531



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.

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

MB

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
400  
REFOLIADO N°  
Página 7 de 54  
N. M. A. T. 10  
419  
54 N. T. R. D. A. S.

**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)
<b>RESPUESTAS ACR<sup>A</sup></b>			
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
<b>DAS</b>			
Evaluación basal <sup>B</sup>	5,5	5,7	5,5
Puntaje en la semana 52 <sup>B</sup>	3,0	3,0	2,3 †, φ
Remisión <sup>C</sup>	14%	18%	37% †, φ
<b>HAQ</b>			
Basal	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8 †, φ

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).

BB

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

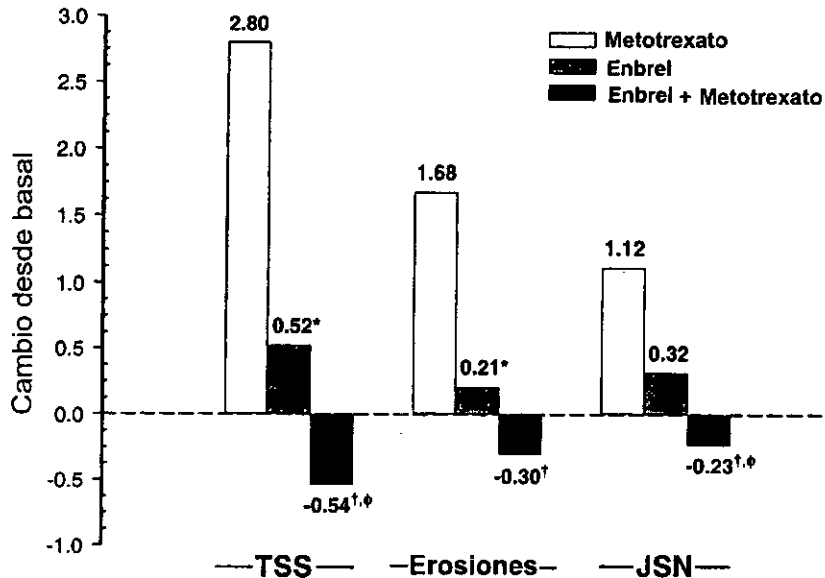
ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

A.N.M.A.T. RADIAS  
FOLIO 420  
Página 4 de 7

A.N.M.A.T. RADIAS  
REFOLIADO N° 401

**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  $\phi = p < 0,05$  para comparaciones de Enbrel + Metotrexato vs. Enbrel

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
EPIZIER S.R.L.

*[Handwritten signature]*

8253

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 (poliartritis, pauciartritis y de aparición sistémica). 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.

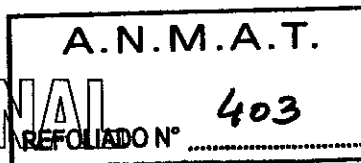
En la primera parte del estudio, 51 (74 %) de los 69 pacientes presentaron una respuesta clínica favorable e ingresaron a la segunda parte. En esta segunda fase 6 (24 %) de 25 pacientes que recibían etanercept manifestaron una exacerbación de la enfermedad contra 20 (77 %) de 26

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

*Handwritten signature*

ORIGINAL



8253

pacientes del grupo de placebo ( $p = 0,007$ ). El tiempo medio hasta la exacerbación, desde el comienzo de la segunda fase, fue  $\geq 116$  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.

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

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

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

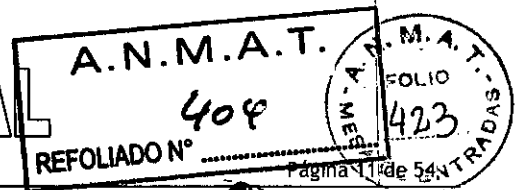
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

*Handwritten signature*



ORIGINAL



8253

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.

Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

#### 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 ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  meses podían continuar con una dosis estable  $\leq 25$  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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REBOLIADO N°

405

FOLIO  
424

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 12 de 54

8253

Respuesta en Artritis Psoriásica	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n=104	ENBREL <sup>a</sup> n=101
<b>ACR 20</b>		
Mes 3	15	59 <sup>b</sup>
Mes 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Mes 3	4	38 <sup>b</sup>
Mes 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Mes 3	0	11 <sup>b</sup>
Mes 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Mes 3	31	72 <sup>b</sup>
Mes 6	23	70 <sup>b</sup>

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

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

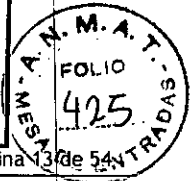
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N°

406



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 13 de 54

8253

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 Índice 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 Índice 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 lumbar en el estudio. Se administraron dosis subcutáneas de 25 mg de LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODEADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

MA

ORIGINAL

A.N.M.A.T. REFOLIADO N° 407 FOLIO 426  
Página 14 de 54 ENTREGADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

8253

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

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

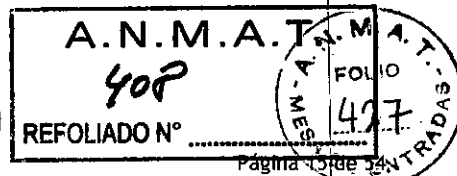
Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Enbrel, se observaron respuestas clínicas en la primera visita (2 semanas), manteniéndose durante los 6 meses de tratamiento. Se observaron respuestas similares en los pacientes que estaban o no estaban recibiendo tratamiento concomitante 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 LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA VEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

8253

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.

#### Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Respuesta de Eficacia en el Ensayo de SpAax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron las Variables			
Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	Enbrel n = entre 103 y 105*	
ASAS** 40	15.7	32.4 <sup>b</sup>	
ASAS 20	36.1	52.4 <sup>c</sup>	
ASAS 5/6	10.4	33.0 <sup>a</sup>	
ASAS remisión parcial	11.9	24.8 <sup>c</sup>	
BASDAI***50	23.9	43.8 <sup>b</sup>	

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

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APROBADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



8 2 5 31

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían Enbrel. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel (n = 95) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n = 105) ( $p < 0,001$ ).

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

Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de tratamiento.

#### **Adultos con psoriasis en placa**

Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en el ítem INDICACIONES. En la población de estudio, los pacientes que "no han respondido a" se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI  $< 50$  o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos cada una de las 3 principales terapias sistémicas disponibles.

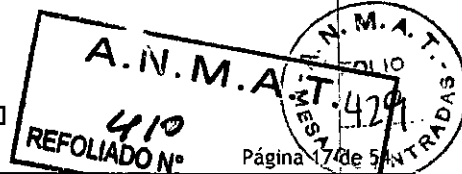
No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a severa (que responden a otras terapias sistémicas) en estudios que comparen directamente Enbrel con otras terapias sistémicas.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODEADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



8253

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.

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

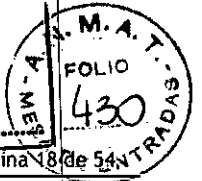
En el Estudio 1 se observó una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta PASI 75 en el grupo tratado con Enbrel (30 %) en comparación con el grupo tratado con placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ) en la semana 12. A las 24 semanas, el 56 % de los pacientes tratados con Enbrel había alcanzado el PASI 75 versus el 5% de los pacientes que recibieron placebo. A continuación se presentan los resultados más importantes de los estudios 2, 3 y 4:

ps

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N° 411



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 18

8253

Respuestas de pacientes con Psoriasis en los ensayos 2, 3 y 4											
	Ensayo 2					Ensayo 3			Ensayo 4		
	Placebo	25 mg Dos veces/ semana		50 mg Dos veces/ semana		Placebo	25 mg Dos veces/ semana	50 mg Dos veces/ semana	Placebo	50 mg / semana	50 mg seman
		n=166	n=162	n=162	n=164						
Respuesta (%)	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> aclaramiento o casi aclaramiento	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

p < 0,0001 en comparación con el placebo

<sup>a</sup> No se realizaron comparaciones estadísticas contra placebo a las 24 semanas en los Estudios 2 y 4 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq$  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 como para avalar un beneficio de la reanudación del tratamiento con Enbrel en pacientes que respondieron inicialmente al mismo.

LLD\_Arg\_EuSpC\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

*[Handwritten signature]*



8253

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.

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

En los estudios abiertos a largo plazo (hasta 34 semanas) donde se administró ENBREL sin interrupción, se mantuvieron las respuestas clínicas y la seguridad fue similar a la de los estudios a corto plazo.

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

#### *Anticuerpos frente a Enbrel*

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

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

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

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

413

REFOLIADO N°



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

8 2 5 3

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

#### 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  $\geq 3$  en la sPGA, con  $\geq 10\%$  del área de superficie corporal afectada y PASI  $\geq 12$ ). 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 pediátrica 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 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
sPGA "clara", o "mínima" n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	14 (13 %)

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

A:  $p < 0,0001$  en comparación con el placebo.

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. Durante un período aleatorizado libre de droga, una proporción significativamente 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

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

### 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 %. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , y el área bajo la curva (AUC) fue de  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

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

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

- *Distribución*

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

- **Eliminación**

La eliminación de etanercept del organismo es lenta. La vida media de eliminación es de aproximadamente 70 horas. El clearance en pacientes con artritis reumatoidea es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

- **Linealidad**

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

#### **Poblaciones Especiales**

- **Pacientes con disfunción renal**

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 renal aguda. La presencia de disfunción renal no requiere ajustes posológicos.

- **Pacientes con disfunción hepática**

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

- **Pacientes de edad avanzada**

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

- **Población pediátrica**

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

82531

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

#### Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

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

#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

##### Pacientes adultos con artritis reumatoidea

Se recomienda administrar 25 mg de Enbrel dos veces por semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

YOB

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 417

A.N.M.A.T.  
FOLIO 430  
ENTRADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 24 de 54

8253

#### Pacientes adultos con psoriasis en placa

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

#### ***Poblaciones especiales***

##### ***Disfunción renal o hepática***

No es necesario ajustar la dosis.

##### ***Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)***

No es necesario ajustar la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

##### ***Población pediátrica***

La dosis de Enbrel en pacientes pediátricos de basa en el peso corporal. Los pacientes con un peso corporal inferior a 62,5 kg deben ser medicados con dosis calculadas de manera precisa en función del peso corporal, con Enbrel 25 mg/ml, preparado desde el polvo liofilizado y el disolvente para la solución inyectable (ver dosificación para indicaciones específicas)

Los pacientes con un peso de 62,5 kg o más, pueden ser medicados con el autoaplicador prellenado o la jeringar prellenada de dosis fijas.

##### ***Pacientes con artritis idiopática juvenil***

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 418

A.N.M.A.T. - S.V.  
FOLIO 437  
ENTRADA

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 25 de 54

8253

interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

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

***Pacientes con psoriasis en placa (a partir de los 6 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.

***Forma de administración***

Antes de la inyección, el autoinyector de uso único debe dejarse reposar aproximadamente 15-30 minutos, para que tome temperatura ambiente. El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se alcanza la temperatura ambiente. A través de la ventanilla de inspección, verificar que la solución sea clara e incolora o de color amarillo pálido y prácticamente exenta de partículas visibles.

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 de un profesional de la salud.

***Conservación de Enbrel:***

Enbrel debe mantenerse entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

Mantener los autoinyectores de Enbrel en el estuche para protegerlas de la luz hasta el momento de uso. No agitar.

#### 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 Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

- *Reacciones alérgicas*

Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angiodema y urticaria: se han producido reacciones serias. En presencia de reacciones alérgicas serias o anafilácticas, se deberá suspender la administración de etanercept inmediatamente y comenzar una terapia apropiada. El capuchón del autoinyector contiene látex (caucho natural seco) el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex. *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. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

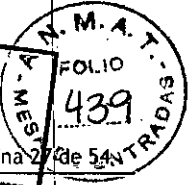
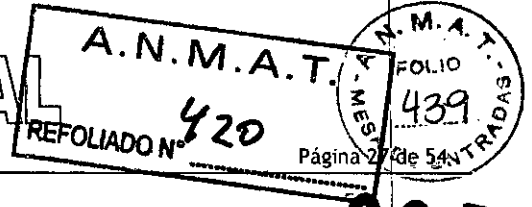
Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Enbrel y debe considerarse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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



ORIGINAL



8253

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

- *Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos*

Tumores malignos hematopoyéticos y sólidos (*excepto cáncer de piel*)

Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el período post-comercialización (ver Reacciones Adversas). 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 y leucemias 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 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.

Se han notificado tumores malignos (especialmente Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), algunos con desenlace fatal, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del FNT (inicio de la terapia  $\leq$  18 años), incluido Enbrel. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras asociadas con inmunosupresión. En base al conocimiento actual, no puede detectarse el posible riesgo de desarrollo de linfomas u otros tumores sólidos o hematopoyéticos en pacientes tratados con antagonistas del FNT.

- *Cáncer de piel*

Se ha notificado cáncer de piel no melanoma y cáncer de piel distinto de melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del FNT incluido etanercept. Se han comunicado casos de carcinoma de células Merkel después de la comercialización en forma muy infrecuente en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel. 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.

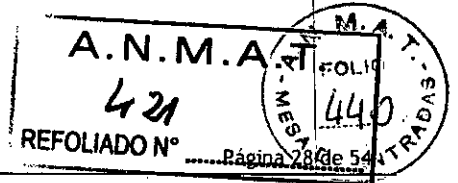
- *Reacciones hematológicas*

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



8253

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*

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Enbrel. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Enbrel.

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.

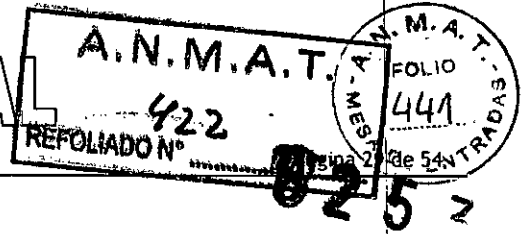
- *Eventos neurológicos*

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LÉZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



nervioso central en pacientes tratados con etanercept. Además muy raramente se han presentado informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluido el síndrome de Guillen-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). 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 ha informado de infecciones serias, sepsis y tuberculosis e infecciones oportunistas incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis, con el empleo de etanercept (ver Reacciones Adversas). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). Algunas de estas infecciones fueron mortales.

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. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con infecciones crónicas. Se deberán extremar las precauciones cuando se considere la administración de etanercept en pacientes con antecedentes de

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA VEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 423

A.N.M.A.T.  
FOLIO 442  
Pagina 30 de 54 ENTRADAS

8253

infecciones crónicas o recurrentes o con enfermedades subyacentes que pudieran predisponerlos a contraer infecciones (ver contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas).

▪ **Tuberculosis (TB)**

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

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

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

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

• **Reactivación 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

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 empeoramiento de la hepatitis C en pacientes tratados con etanercept. Se debe utilizar Enbrel con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

- **Tratamiento concomitante con anakinra**

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

- **Tratamiento concomitante con abatacept**

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

- **Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes**

Se han recibido informes de hipoglucemia después del inicio del tratamiento con Enbrel en pacientes que recibían medicación para la diabetes, necesitándose en algunos casos una reducción de la medicación antidiabética.

- **Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)**

Se han recibido informes de EII en pacientes con AIJ y uveítis tratados con Enbrel.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 425



- **Hepatitis alcohólica**

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a severa, Enbrel no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel fue significativamente superior tras 6 meses. No se recomienda el empleo de etanercept para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deberán emplear etanercept con precaución en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a severa.

- **Granulomatosis de Wegener**

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

- **Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad**

Los estudios teratológicos llevados a cabo en ratas y conejos con dosis que reflejaron niveles de exposición sistémica basados en el área bajo la curva de etanercept de por lo menos 26 veces superiores que con la dosis terapéutica de 25 mg recomendada en seres humanos, no revelaron evidencias de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. 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.

- **Mujeres en edad fértil**

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con Enbrel y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo.

- **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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

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

Se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas basadas en el AUC de Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos.

Etanercept atraviesa la placenta y ha sido detectado en el suero de infantes de pacientes tratadas con etanercept durante el embarazo. El impacto clínico de esto se desconoce, sin embargo los infantes pueden presentar riesgo aumentado de infección. Generalmente, no se recomienda, la administración de vacunas vivas a infantes dentro de las 16 semanas después de la última dosis de etanercept administrada a la madre.

- **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**

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PRIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REGULADO N° 427



0253

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

- Tratamiento concomitante con anakinra

Se observó una mayor incidencia de infecciones serias en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que en los pacientes tratados con etanercept únicamente o con anakinra 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 (7%) y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Tratamiento concomitante con abatacept

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.

- Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

No se observaron interacciones cuando se administró etanercept con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (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 metotrexato, digoxina y warfarina.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



8253

**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 graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector



M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO Nº 429



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

8253

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

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

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), virales (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas incluyeron *Cándida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumonia*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

- *Reacciones alérgicas*

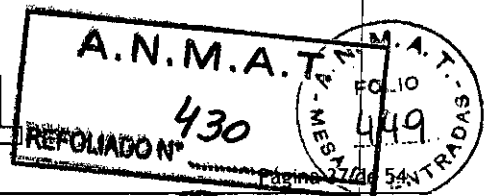
En los estudios clínicos realizados en Europa y Estados Unidos, las reacciones más comúnmente informadas fueron reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ADJUDICADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



8253

- *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 y trastornos linfoproliferativos*

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma. En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Enbrel en ensayos clínicos de artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas. Durante el período post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

- *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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

Handwritten signature/initials.

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
PODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

o con erupciones compatibles con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide según presentación clínica y biopsia.

- ***Pancitopenia y anemia aplásica***

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

- ***Enfermedad pulmonar intersticial***

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

- ***Tratamiento concomitante con anakinra***

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron un tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/mm<sup>3</sup>). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones).

- ***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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 432

A.N.M.A.T. SVIS  
FOLIO 451  
Página 39 de 54 ENTRADAS

8253

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

REACCION ADVERSA	CONTROLADO CON PLACEBO		CONTROLADO CON DROGA ACTIVA (ESTUDIO III)	
	PORCENTAJE DE PACIENTES		PORCENTAJE DE PACIENTES	
	Placebot (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

105

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N° 433



8253

- \* 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 434

A.N.M.A.T.  
FOLIO 453  
PÁGINA 41 de 54  
ENTRADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 41 de 54  
0253

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

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, con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas gastroenteritis, apendicitis, 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 435

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
FOLIO  
454  
ENTRADAS

8253

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Enbrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

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.

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

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

• *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:  $\geq 10\%$
- Comunes:  $\geq 1\%$  a  $< 10\%$
- Infrecuentes:  $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$
- Raras:  $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 436

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
FOLIO 455  
PÁGINA 43 de 54 INTRADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 43 de 54 INTRADAS

8253

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:

**Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones de la piel)

Infrecuentes: Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias)

Raras: Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, por protozoarios, bacterianas, micobacterias atípicas, infecciones virales y Legionella)

Desconocidas: Listeria

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos quistes y pólipos)**

Infrecuentes: Cáncer de piel no melanoma

Raros: Linfoma, Melanoma

Desconocidos: Leucemia, Carcinoma de Células de Merkel

**Sistema hemolinfático**

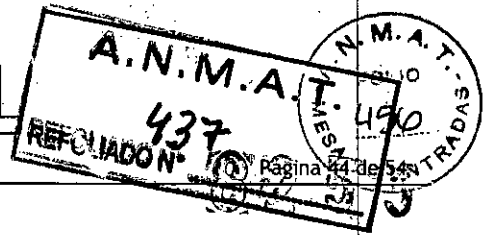
Infrecuentes: Trombocitopenia.

Raros: Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODEADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Muy raros	Anemia aplásica.
<b>Sistema inmunológico</b>	
Comunes	Reacciones alérgicas; formación de autoanticuerpos.
Raros	Reacciones alérgicas /anafilácticas serias, (incluyendo angioedema, broncoespasmo) sarcoidosis.
Infrecuentes	vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)
Desconocidos	Síndrome de activación macrofágica
<b>Generales y reacciones en el sitio de la administración</b>	
Muy comunes	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón).
Comunes	Fiebre
<b>Sistema nervioso</b>	
Raros	Convulsiones, episodios desmielinizantes del SNC que incluyeron esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa
Muy raros	Casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO Nº 438



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Página 45 de 54

8253

polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal.	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (incluida fibrosis pulmonar y neumonitis)
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>	
Comunes	Prurito
Infrecuentes	Angioedema, urticaria, erupción, psoriasis (Nueva aparición o exacerbación pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies) y erupción psoriasiforme
Raros	Vasculitis cutánea (incluida vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Muy raros	Necrólisis epidérmica tóxica
<b>Sistema musculoesquelético y tejido conectivo</b>	
Raros	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome lupiforme
<b>Aparato Cardiovascular</b>	
Raros	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes	Uveitis, escleritis

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

**Trastornos hepatobiliares**

Raros Elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune

Reportes de reacciones adversas sospechosas

Es importante reportar las reacciones adversas luego de la autorización de venta del producto medicinal. Permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa, siguiendo los lineamientos locales del país.

**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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m<sup>2</sup> (~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.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.

**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, 24 torundas impregnadas de alcohol, respectivamente.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

## INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACION Y ADMINISTRACION DE LA INYECCION

Enbrel

Etanercept

EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTANEO

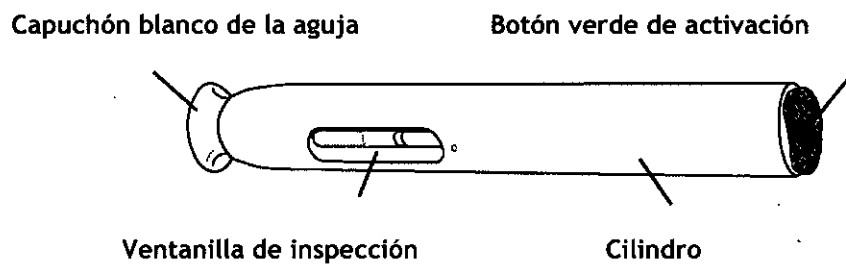
### Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar el autoinyector MYCLIC para inyectarse ENBREL. Lea detenidamente estas instrucciones y sígalas paso a paso. El médico o su enfermera le indicarán cómo debe inyectarse ENBREL. No intente administrar una inyección hasta no estar seguro de haber comprendido cómo utilizar el autoinyector MYCLIC correctamente. Si tiene alguna duda sobre cómo aplicarse la inyección, solicite la ayuda de su médico o enfermera.

Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

Diagrama 1

### Autoinyector prellenado MYCLIC



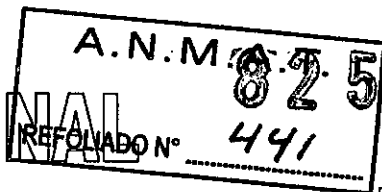
### *Paso 1: Cómo prepararse para la administración de la inyección.*

1. Lave sus manos cuidadosamente con agua caliente y jabón.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



2. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
3. Reúna los materiales que necesitará para la inyección y colóquelos sobre la superficie elegida:
  - a. Un autoinyector prellenado MYCLIC y una gasa embebida en alcohol (retire estos materiales del estuche que contiene los autoinyectores que conserva en la heladera). No agite el autoinyector.
  - b. Una torunda de algodón o gasa

Verifique la solución dentro del autoinyector mirando a través de la ventanilla de inspección. No se inyecte la solución si no es clara, incolora o de color amarillo pálido y prácticamente exenta de partículas visibles. Si tiene alguna duda utilice otro autoinyector y consulte con su médico o farmacéutico.

4. Sin retirar el capuchón blanco de la aguja, espere aproximadamente 15-30 minutos para que la solución de ENBREL en el autoinyector tome temperatura ambiente. No entibie la solución en ninguna otra forma. Siempre deje el autoinyector fuera de la vista y alcance de los niños.

Mientras espera que la solución dentro del autoinyector alcance temperatura ambiente, lea el siguiente Paso 2 y seleccione un sitio para la aplicación de la inyección.

***Paso 2: Cómo seleccionar el sitio de la inyección (ver Diagrama 2)***

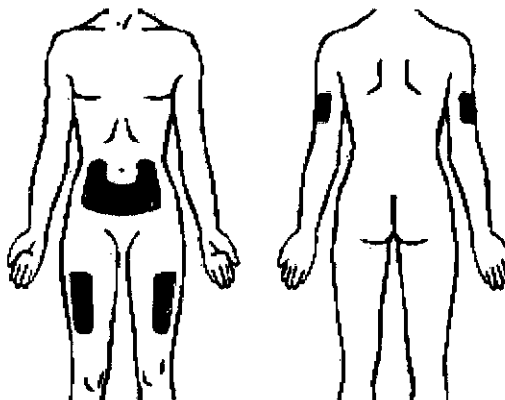
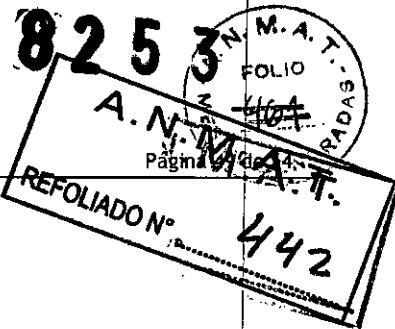
1. Los tres sitios recomendados para la aplicación de la inyección de Enbrel con la jeringa prellenada son: (1) la parte central y delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto la zona de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) la parte superior externa del brazo. Si se va a aplicar la inyección usted mismo, no utilice la parte superior externa del brazo.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



Delantera

Espalda

2. Cada nueva inyección debe aplicarse a una distancia de por lo menos 3 cm de la inyección anterior. No se aplique la inyección en zonas doloridas, con moretones o durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías. (Puede resultarle conveniente anotar los lugares en donde se aplicó las inyecciones anteriores).
3. Si usted tiene psoriasis, debe tratar de no aplicar la inyección directamente en manchas enrojecidas, con costras o con escamas.

### **Paso 3: Cómo inyectar la solución de ENBREL**

1. Espere aproximadamente 15-30 minutos para que la solución en el autoinyector alcance temperatura ambiente, lávese las manos con agua y jabón.
2. Limpie el sitio donde se va a aplicar la inyección con la gasa impregnada de alcohol, efectuando movimientos circulares y déjelo secar. No vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.
3. Cuando la zona de la piel se haya secado, tome el autoinyector y retire el capuchón blanco de la aguja extrayéndolo con firmeza de un tirón (ver Diagrama 3). Para evitar dañar la aguja dentro del autoinyector, no doble el capuchón blanco de la aguja mientras

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

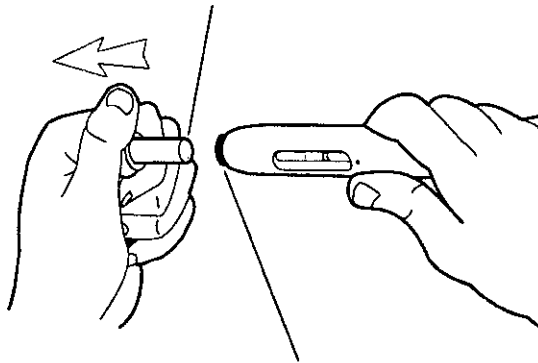
M. CECILIA VEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

lo extrae y no lo vuelva a colocar una vez que lo haya retirado. Después de retirar el capuchón de la aguja, verá un protector violeta de seguridad de la aguja apenas sobresaliendo del extremo del autoinyector.

Diagrama 3

Capuchón blanco de la aguja



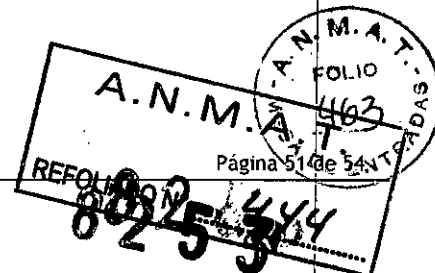
Protector violeta de seguridad de la aguja

462



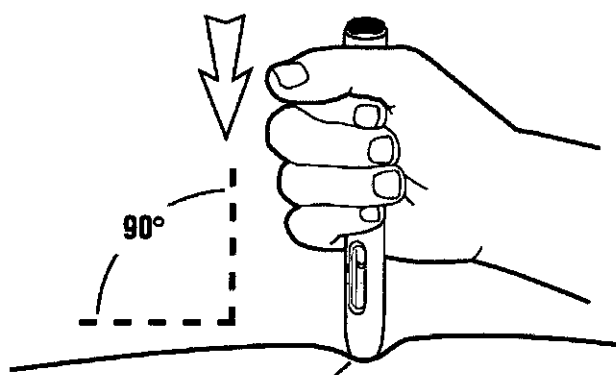
ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable



4. Sin apretar el botón verde en la parte superior del autoinyector, mantenga el autoinyector en ángulo recto (90°) al sitio de la inyección y presione el extremo abierto del autoinyector firmemente hacia abajo sobre el protector de seguridad de la aguja hasta que no se vea más el protector. Se observará un leve hundimiento de la piel (ver Diagrama 4).

Diagrama 4



El protector de seguridad de la aguja desaparece dentro del autoinyector

5. Mientras sostiene el autoinyector firmemente en su lugar, presione e inmediatamente libere el botón verde arriba del autoinyector con el pulgar para comenzar la administración de la inyección (ver Diagrama 5). Al presionar el botón, oírás un clic. Continúe sosteniendo el autoinyector firmemente contra la piel hasta oír un segundo clic, o hasta que hayan pasado 10 segundos del primer clic (el que se produzca primero).

**Nota** - Recuerde retirar el pulgar del botón una vez que escuche el primer clic, pues de lo contrario no habrá un segundo clic cuando finalice la inyección. Usted no necesita mantener el pulgar sobre el botón para inyectar ENBREL.

Diagrama 5

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253



6. Al escuchar el segundo 'clic' (o, si no oye un segundo 'clic', después de 10 segundos), su inyección habrá finalizado (ver Diagrama 6). Ahora puede levantar el autoinyector de la piel (ver Diagrama 7). A medida que levanta el autoinyector, el protector violeta de seguridad de la aguja se desplazará automáticamente para cubrir la aguja.

Diagrama 6

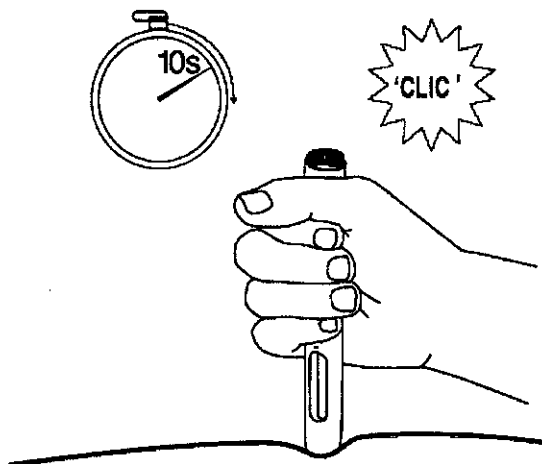
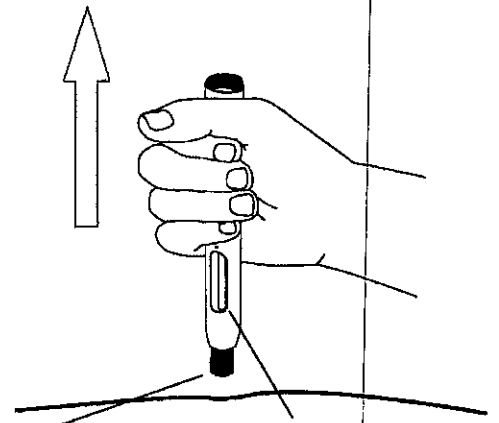


Diagrama 7



El protector violeta de seguridad de la aguja se desplaza para cubrir la aguja

La ventanilla de inspección se habrá tornado violeta

ORIGINAL

A. N. M. A. T.  
REFOLIADO N° 446

M. A. T. S. A. M. S. A. T. S.  
FOLIO 465  
Página 53 de 54 ENTRADAS

8253

7. La ventanilla de inspección debe estar ahora completamente de color violeta, lo cual confirma que la dosis se ha inyectado correctamente. Si la ventanilla no está completamente violeta, consulte a su enfermera o farmacéutico por ayuda, ya que el autoinyector pudo no haber inyectado completamente la solución de ENBREL. No trate de utilizar nuevamente el autoinyector y no trate de utilizar otro autoinyector sin el consentimiento de su enfermera o farmacéutico.
8. Si observara un poco de sangre en el sitio de la inyección, mantenga presionado una bolita de algodón o una gasa durante 10 segundos sobre el sitio. No frote el sitio de la inyección.

**Paso 4: Cómo eliminar el autoinyector MYCLIC utilizado**

- El autoinyector debe utilizarse una sola vez - nunca vuelva a utilizarlo. Descarte el autoinyector utilizado según las instrucciones de su médico, enfermera o farmacéutico.

*Si tiene alguna duda, consulte a un médico, enfermera o farmacéutico familiarizados con ENBREL.*

**CONSULTE TODAS SUS DUDAS A SU MEDICO**

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

Elaborado por: Wyeth Biopharma, Grange Castle, Dublin, Irlanda  
Acondicionado por: Wyeth Pharmaceuticals, Inglaterra

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO- DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N°

447

Página

46 de 54

ENTRADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, solución inyectable

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.001

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina

Fecha última revisión: -----

LPD: 20/Oct/2014

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_prefilledautoinyector

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

8253



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

**ENBREL**  
**ETANERCEPT**  
Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Exclusivamente para uso subcutáneo

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

#### FORMULA

Cada vial de 25 mg contiene: Etanercept 25 mg, manitol, sacarosa y trometamol.

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<sub>H2</sub> y C<sub>H3</sub> y la región de la bisagra, pero no el dominio C<sub>H1</sub> 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) alfa (FNT- $\alpha$ ).

Clasificación ATC: L04AB01.

#### INDICACIONES

Artritis reumatoidea:

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

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODEADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
557  
REFOLIADO N°



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

0253

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

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

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

#### Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Enbrel no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

#### Artritis psoriásica

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

#### Espondiloartritis axial

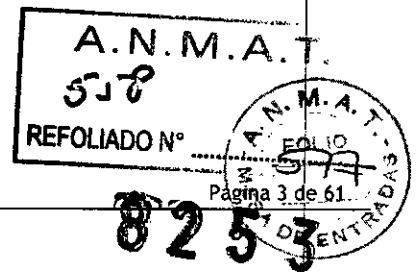
#### Espondilitis anquilosante (EA)

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa severa en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional.

#### **Espondiloartritis axial no radiográfica**

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica severa en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o evidencia de imagen por RNM, que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

#### **Psoriasis en placa**

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a severa que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)

#### **Psoriasis pediátrica en placa**

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

#### **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

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 reumatoidea juvenil (ARJ) poliarticular, 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

MS

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

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.

#### FARMACODINAMIA - Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta los datos de cuatro estudios controlados y aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoidea, tres estudios en artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), un estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, un estudio en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, un estudio en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica y cuatro 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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.

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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
PODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

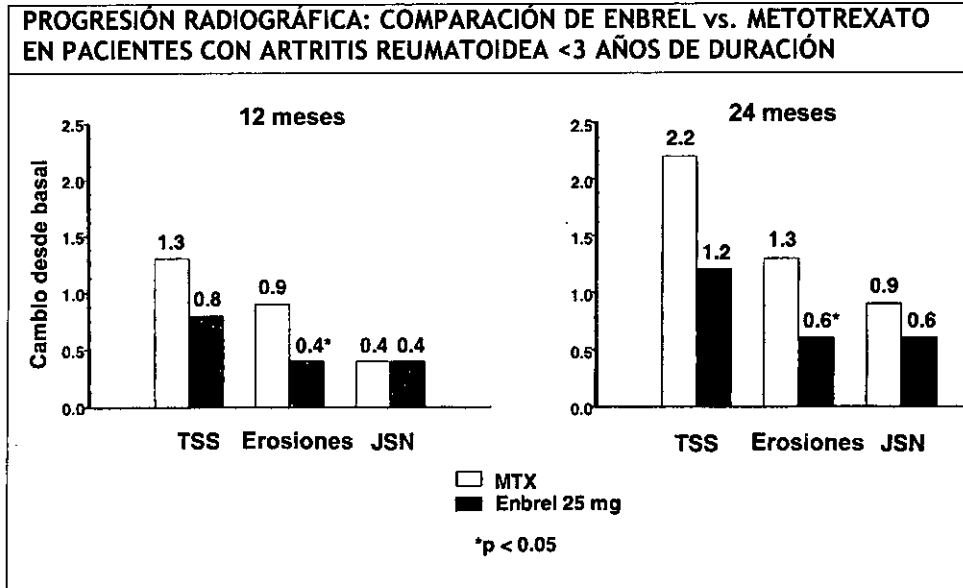
ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
561  
REFOLIADO N°

A.N.M.A.T.  
FOLIO 580  
Página 6 de 61  
ENTRADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

8253



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.

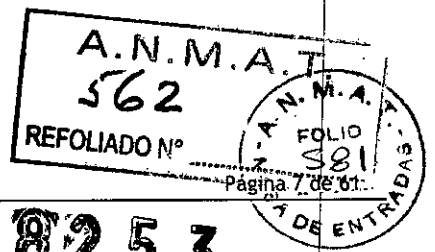
Los pacientes en el grupo de tratamiento combinado de Enbrel con metotrexato presentaron respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 70 y mejorías en las escalas de evaluación DAS y HAQ significativamente superiores a las 24 y 52 semanas que los pacientes en cualquiera de los dos grupos de monoterapia (los resultados 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

Handwritten initials

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

8253

**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)
<b>RESPUESTAS ACR<sup>A</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,φ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,φ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,φ</sup>
<b>DAS</b>			
Evaluación basal <sup>B</sup>	5,5	5,7	5,5
Puntaje en la semana 52 <sup>B</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,φ</sup>
Remisión <sup>C</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basal	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,φ</sup>
A: los pacientes que no completaron 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 (ver figura a continuación).

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

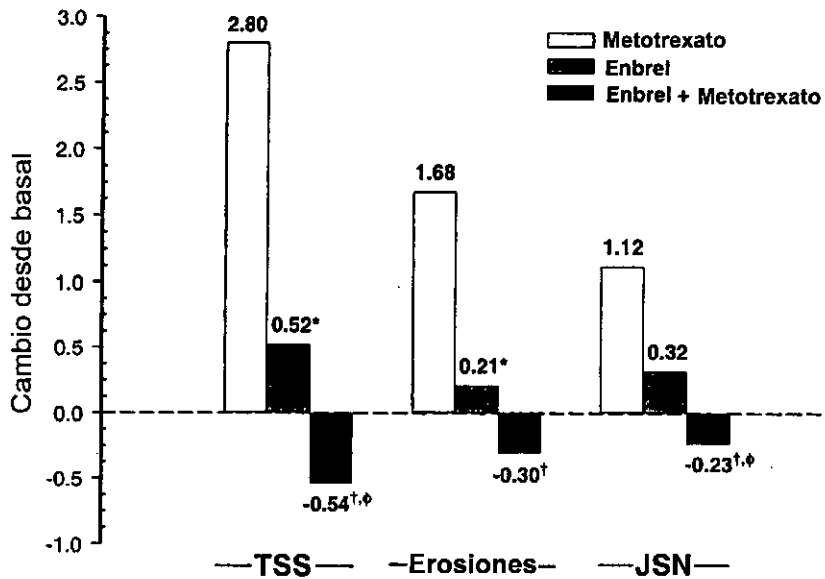
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
563  
REFOLIADO N°  
N.M.A.T.  
Página 8 de 61.  
8253

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

**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  $\phi = p < 0,05$  para comparaciones de Enbrel + Metotrexato vs. Enbrel

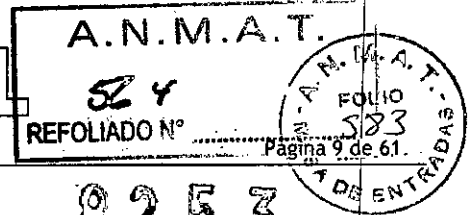
Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con el tratamiento combinado de Enbrel y metotrexato en comparación con la administración de Enbrel o metotrexato en monoterapia. Asimismo se observaron ventajas significativas con la monoterapia de Enbrel en comparación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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

8253

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 (poliartritis, pauciartritis y de aparición sistémica). 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.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



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  $\geq 116$  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.

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

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

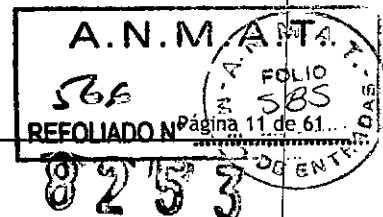
En otro estudio de fase abierta y de un solo brazo, 60 pacientes con oligoartritis extendida (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años),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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



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 .

Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis recomendada de Enbrel tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.


### 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 ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  meses podían continuar con una dosis estable  $\leq 25$  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.

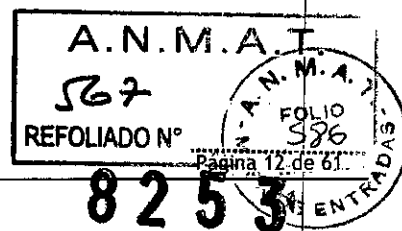
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

PM

  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



Respuesta en Artritis Psoriásica	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n=104	ENBREL <sup>a</sup> n=101
<b>ACR 20</b>		
Mes 3	15	59 <sup>b</sup>
Mes 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Mes 3	4	38 <sup>b</sup>
Mes 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Mes 3	0	11 <sup>b</sup>
Mes 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Mes 3	31	72 <sup>b</sup>
Mes 6	23	70 <sup>b</sup>

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 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

071

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



8253

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 Índice Total de Sharp		
Tiempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 meses	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>
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 Índice 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 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.

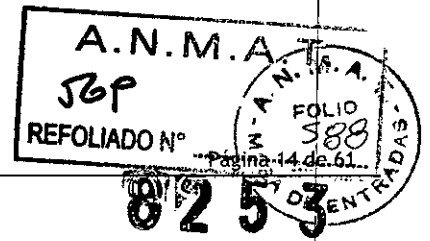
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

BM

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AUTORIZADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



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

a:  $p < 0,001$  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 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

anquilosante activa. Se observaron perfiles similares de seguridad y de eficacia en los regímenes de 50 mg una vez por semana y 25 mg dos veces por semana.

#### Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Respuesta de Eficacia en el Ensayo de SpAax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron las Variables		
Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	Enbrel n = entre 103 y 105*
ASAS** 40	15.7	32.4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36.1	52.4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10.4	33.0 <sup>b</sup>
ASAS remisión parcial	11.9	24.8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23.9	43.8 <sup>b</sup>

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

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

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

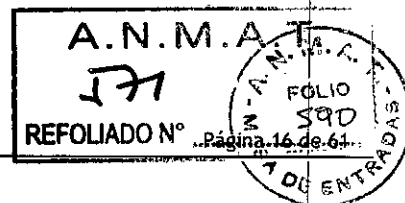
a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  y c:  $< 0,05$ , respectivamente entre Enbrel y placebo

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



253

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

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

Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de tratamiento.

#### Adultos con psoriasis en placa

Se recomienda el uso de Enbrel en la población de pacientes definida en el ítem INDICACIONES. En la población de estudio, los pacientes que "no han respondido a" se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos cada una de las 3 principales terapias sistémicas disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a severa (que responden a otras terapias sistémicas) en estudios que comparen directamente Enbrel con otras terapias sistémicas.

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

El Estudio 1 fue un estudio de Fase 2 en pacientes  $\geq 18$  años con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable y  $\geq 10$  % del área de superficie corporal afectada. Se distribuyeron en LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

118

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

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.

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

En el 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 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, 3 y 4:

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.

REFOLIADO N° 573



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

8253

Respuestas de pacientes con Psoriasis en los ensayos 2, 3 y 4											
	Ensayo 2					Ensayo 3			Ensayo 4		
	Placebo	25 mg Dos veces/ semana		50 mg Dos veces/ semana		Placebo	25 mg Dos veces/ semana	50 mg Dos veces/ semana	Placebo	50 mg / semana	50 mg semar
	n=166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196	n = 46	n=96	n=90
Respuesta (%)	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , aclaramiento o casi aclaramiento	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

p ≤ 0,0001 en comparación con el placebo

<sup>a</sup> No se realizaron comparaciones estadísticas contra placebo a las 24 semanas en los Estudios 2 y 4 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.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

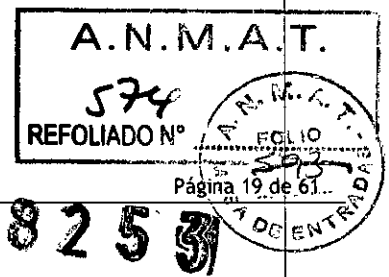
*Handwritten signature*

M. CECILIA LEZZANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

*Handwritten signature*

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



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.

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

En los estudios abiertos a largo plazo (hasta 34 semanas) donde se administró ENBREL sin interrupción, se mantuvieron las respuestas clínicas y la seguridad fue similar a la de los estudios a corto plazo.

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

#### *Anticuerpos frente a Enbrel*

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
575  
REFOLIADO N°

A.N.M.A.T.  
FOLIO 594  
Pagina 20 de 61  
DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

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

#### 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  $\geq 3$  en la sPGA, con  $\geq 10\%$  del área de superficie corporal afectada y PASI  $\geq 12$ ). 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 pediátrica 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 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
sPGA "clara", o "mínima" n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	14 (13 %)

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

A:  $p < 0,0001$  en comparación con el placebo.

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.

Durante un período aleatorizado libre de droga, una proporción significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo, presentaron 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APOYADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



# ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
573  
REFOLIADO N°

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

Página 21 de 61

8253



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

## 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 %. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de Enbrel, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , y el área bajo la curva (AUC) fue de  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

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

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

### • *Distribución*

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

107

8253

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

- **Eliminación**

La eliminación de etanercept del organismo es lenta. La vida media de eliminación es de aproximadamente 70 horas. El clearance en pacientes con artritis reumatoidea es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

- **Linealidad**

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

#### **Poblaciones Especiales**

- **Pacientes con disfunción renal**

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 renal aguda. La presencia de disfunción renal no requiere ajustes posológicos.

- **Pacientes con disfunción hepática**

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

- **Pacientes de edad avanzada**

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

CS

- *Población pediátrica*

**Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil**

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

**Pacientes pediátricos con psoriasis en placas**

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

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

***Pacientes adultos con artritis***

Se recomienda administrar 25 mg de Enbrel dos veces por semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



8253

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

***Pacientes adultos con psoriasis en placa***

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

***Poblaciones especiales***

***Disfunción renal o hepática:***

No es necesario ajustar la dosis.

***Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)***

No es necesario ajustar la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

***Población pediátrica***

La dosis de Enbrel en pacientes pediátricos de basa en el peso corporal. Los pacientes con un peso corporal inferior a 62,5 kg deben ser medicados con dosis calculadas de manera precisa en función del peso corporal, con Enbrel 25 mg/ml, preparado desde el polvo liofilizado y el disolvente para la solución inyectable (ver dosificación para indicaciones específicas)

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

AB

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

Los pacientes con un peso de 62,5 kg o más, pueden ser medicados con el autoaplicador prellenado o la jeringa prellenada de dosis fijas.

***Pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)***

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

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

***Pacientes con Psoriasis pediátrica en placa (a partir de los 6 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.

**Forma de administración y preparación de Enbrel**

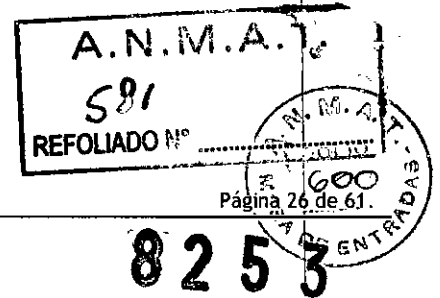
Enbrel se reconstituye asépticamente en el momento de su uso con 1 ml de agua estéril para inyección y alcohol bencílico.

El diluyente debe ser introducido lentamente en el vial para evitar la formación de espuma. Mover suavemente el contenido del vial para la disolución del polvo. La disolución de Enbrel se produce en no más de 10 minutos.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

8253

La solución obtenida debe ser transparente, clara e incolora a color amarillo pálido, sin grumos, escamas o partículas. Extraer la solución con la jeringa tratando de vaciar todo el contenido del vial. El volumen final en la jeringa será de aproximadamente 1 ml.

Ninguna otra medicación deberá agregarse a las soluciones conteniendo Enbrel. No debe reconstituirse con otros diluyentes.

Administrar la inyección de etanercept por vía subcutánea en el muslo, abdomen o parte superior del brazo alternando el sitio de la inyección. 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 de un profesional de la salud.

*Conservación:* Antes de reconstituir, conservar en la heladera, entre 2°C y 8°C. Después de reconstituido, una vez que se preparó la solución de Enbrel, ésta puede conservarse en la heladera, entre 2°C y 8°C, durante un período máximo de 14 días. Si se va a utilizar una solución de Enbrel que ha sido conservada en la heladera, antes de utilizarla, espere entre 15 y 30 minutos para permitir que Enbrel alcance la temperatura ambiente. No congelar.

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

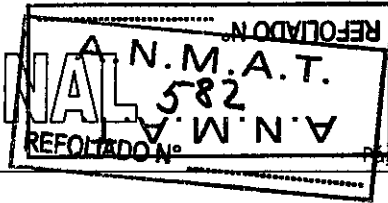
- *Reacciones alérgicas*

Se ha informado de reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angiodema y urticaria: se han producido reacciones serias. En presencia de reacciones alérgicas serias o anafilácticas, se deberá suspender la administración de LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderfor solution

007

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL



8253

etanercept inmediatamente y comenzar una terapia apropiada. El cierre de goma de la jeringa con el diluyente contiene látex (caucho natural seco) el cual puede causar reacciones de hipersensibilidad, cuando se manipula o se administra Enbrel a personas con una sensibilidad conocida o potencial al látex

- **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.

En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras. Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Enbrel y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster. La seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

**Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos**

*Tumores malignos hematopoyéticos y sólidos (excepto cáncer de piel)*

Se han recibido informes de neoplasias en diferentes localizaciones durante el período post-comercialización (ver Reacciones Adversas). 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 y leucemias 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 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.

Se han notificado tumores malignos (especialmente Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), algunos con desenlace fatal, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

antagonistas del FNT (inicio de la terapia  $\leq$  18 años), incluido Enbrel. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras asociadas con inmunosupresión. En base al conocimiento actual, no puede detectarse el posible riesgo de desarrollo de linfomas u otros tumores sólidos o hematopoyéticos en pacientes tratados con antagonistas del FNT.

- **Cáncer de piel**

Se ha notificado cáncer de piel melanoma y cáncer de piel distinto de melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del FNT incluido etanercept. Se han comunicado casos de carcinoma de células Merkel después de la comercialización en forma muy infrecuente en pacientes tratados con Enbrel. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel. Al combinarse con 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 control, especialmente en pacientes con psoriasis.

- **Reacciones hematológicas**

Se han registrado casos aislados de pancitopenia y casos muy raros de anemia aplásica, 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**

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Enbrel. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Enbrel. En un estudio clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en pacientes con



8253

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.

- **Eventos neurológicos**

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. Además muy raramente se han presentado informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluido el síndrome de Guillen-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA REZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

6257

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 ha informado de infecciones serias, sepsis y tuberculosis e infecciones oportunistas incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis, con el empleo de etanercept (ver Reacciones Adversas). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). Algunas de estas infecciones fueron mortales.

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. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de Enbrel en pacientes con infecciones crónicas. 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, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas).

- **Tuberculosis (TBC)**

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

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

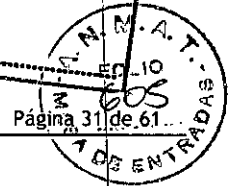
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

A.N.M.A.T.  
588  
REFOLIADO N°



8253

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

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

- **Reactivación 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 empeoramiento de la hepatitis C en pacientes tratados con etanercept. Se debe utilizar Enbrel con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

**Tratamiento concomitante con anakinra**

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

#### ***Tratamiento concomitante con abatacept***

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

#### ***Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes***

Se han recibido informes de hipoglucemia después del inicio del tratamiento con Enbrel en pacientes que recibían medicación para la diabetes, necesitándose en algunos casos una reducción de la medicación antidiabética.

- ***Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ)***

Se han recibido informes de EII y uveítis en pacientes con AIJ tratados con Enbrel.

- **Hepatitis alcohólica**

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con

Enbrel o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a severa, Enbrel no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel fue significativamente superior tras 6 meses. No se recomienda el empleo de etanercept para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deberán emplear etanercept con precaución en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a severa.

- ***Granulomatosis de Wegener***

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LETICANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

- ***Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad***

Los estudios teratológicos llevados a cabo en ratas y conejos con dosis que reflejaron niveles de exposición sistémica basados en el área bajo la curva de etanercept de por lo menos 26 veces superiores que con la dosis terapéutica de 25 mg recomendada en seres humanos, no revelaron evidencias de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. No se dispone de datos preclínicos respecto de la toxicidad peri y posnatal con etanercept y de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y la capacidad reproductora.

- ***Mujeres en edad fértil***

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con Enbrel y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo.

- ***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.

No se dispone de datos preclínicos respecto de la toxicidad peri y posnatal con Enbrel y de los efectos de Enbrel sobre la fertilidad y la capacidad reproductora. Se han realizado estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas basadas en el AUC de Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos.

- Etanercept atraviesa la placenta y ha sido detectado en el suero de infantes de pacientes tratadas con etanercept durante el embarazo. El impacto clínico de esto se desconoce, sin embargo los infantes pueden presentar riesgo aumentado de infección. Generalmente, no se recomienda, la administración de vacunas vivas a infantes dentro de las 16 semanas después de la última dosis de etanercept administrada a la madre. **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.  
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

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

Tratamiento concomitante con anakinra

Se observó una mayor incidencia de infecciones serias en los pacientes tratados con etanercept y anakinra que en los pacientes tratados con etanercept únicamente o con anakinra 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 (7%) y neutropenia que los pacientes tratados con etanercept solo (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Tratamiento concomitante con abatacept

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.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

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

No se observaron interacciones cuando se administró etanercept con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (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 metotrexato, 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.

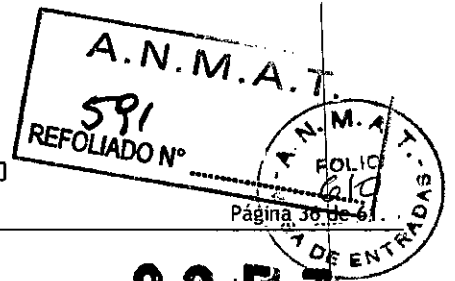
- *Infecciones*

En los estudios controlados en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante el índice informado de infecciones serias (fatales, potencialmente

09

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



8253

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 graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

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

reumatoidea, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), virales (incluyendo herpes zoster), bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



8253

infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas incluyeron *Cándida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumonia*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

- **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-comercialización, 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 y trastornos linfoproliferativos**

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas

tratados con Enbrel, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

- **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. Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

- **Enfermedad pulmonar intersticial**

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

07

8253

- **Tratamiento concomitante con anakinra**

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

- **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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

Porcentaje de pacientes con AR que informaron reacciones adversas en los estudios clínicos controlados\*

REACCION ADVERSA	Controlado con placebo		Controlado con droga activa (Estudio III)	
	Porcentaje de pacientes		Porcentaje de pacientes	
	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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ACREDITADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

REFOLIADO Nº 596

A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



8253

- \* 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 LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
BODEGADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253

veces por semana: hemorragia gastrointestinal, hidrocefalia 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 pacientes entre 2 y 18 años con AIJ, incluyeron varicela, con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas gastroenteritis, apendicitis, 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.

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Enbrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PEZZER S.R.L.

MS

8253

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 aseptica 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.

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

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

#### 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:  $\geq 10\%$

Comunes:  $\geq 1\%$  a  $< 10\%$

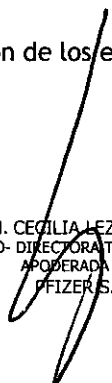
Infrecuentes:  $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$

Raras:  $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$

Muy raras:  $< 0,01\%$

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution



M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 588

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado



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

233

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Muy frecuentes:	Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones de la piel)
Infrecuentes:	Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias)
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, por protozoarios, bacterianas, micobacterias atípicas, infecciones virales y Legionella)
Desconocidas	Listeria
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos quistes y pólipos)</b>	
Infrecuentes	Cáncer de piel no melanoma
Raros	Linfoma, Melanoma
Desconocidos	Leucemia, Carcinoma de Células de Merkel
<b>Sistema hemolinfático</b>	
Infrecuentes	Trombocitopenia.
Raros	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.
Muy raros	Anemia aplásica.
<b>Sistema inmunológico</b>	
Comunes	Reacciones alérgicas; formación de autoanticuerpos.
Raros	Reacciones alérgicas /anafilácticas serias, (incluyendo angioedema, broncoespasmo) sarcoidosis.
Infrecuentes	vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)
Desconocidos	Síndrome de activación macrofágica
<b>Generales y reacciones en el sitio de la administración</b>	
Muy comunes	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón).

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ABOGADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



8253

Comunes	Fiebre
<b>Sistema nervioso</b>	
Raros	Convulsiones, episodios desmielinizantes del SNC que incluyeron esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes localizadas tales como neuritis óptica y mielitis transversa
Muy raros	Casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (incluida fibrosis pulmonar y neumonitis)
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>	
Comunes	Prurito
Infrecuentes	Angioedema, u, erupción, psoriasis (Nueva aparición o exacerbación pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies) y erupción psoriasisiforme
Raros	Vasculitis cutánea (incluida vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Muy raros	Necrólisis epidérmica tóxica
<b>Sistema musculoesquelético y tejido conectivo</b>	
Raros	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome lupiforme
<b>Aparato Cardiovascular</b>	
Raros	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes	Uveítis, escleritis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Raros	Elevación de las enzimas hepáticas/ hepatitis autoinmune

Reportes de reacciones adversas sospechosas  
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA VEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 601

8253



Es importante reportar las reacciones adversas luego de la autorización de venta del producto medicinal. Permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa, siguiendo los lineamientos locales del país.

#### **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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> seguida de dosis subcutáneas de 16 mg/m<sup>2</sup> (~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.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.

8253

## PRESENTACION

Cada estuche contiene: 4 viales con polvo liofilizado, 4 jeringas prellenadas con 1 ml de disolvente, 8 jeringas vacías, 20 agujas para inyección de acero inoxidable, 24 toallitas impregnadas de alcohol.

## INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACION Y ADMINISTRACION DE LA INYECCION

Enbrel

Etanercept

## EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTANEO

### Introducción

A continuación se detallan las instrucciones para la preparación y administración de la inyección de Enbrel.

La inyección de Enbrel deberá aplicarse por VIA SUBCUTANEA y se administrará bajo la estricta supervisión de un médico, quien lo asesorará respecto de su preparación y de cómo aplicar la inyección.

Lea detenidamente estas instrucciones y sígalas paso a paso. El médico o su enfermera lo asesorarán sobre las técnicas para autoaplicarse la inyección o aplicársela a un niño.

No intente administrar una inyección hasta no estar seguro de haber comprendido cómo preparar y administrar la inyección.

**Antes de reconstituir:** Conservar en la heladera, entre 2 °C y 8 °C.

**Después de reconstituido:** Después de preparar la solución de Enbrel, ésta puede conservarse en la heladera, entre 2 °C y 8 °C, durante un período máximo de 14 días. Si se va a utilizar una solución de Enbrel que ha sido conservada en la heladera, antes de utilizarla, espere entre 15 y 30 minutos para permitir que Enbrel alcance la temperatura ambiente.

No congelar.

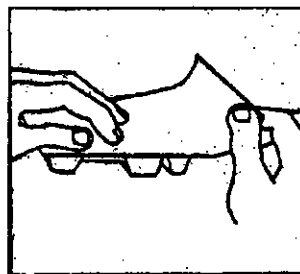
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

Cualquier duda que tenga respecto del tratamiento con Enbrel (por ejemplo, qué debe hacer si usted olvida aplicar una dosis), comuníquese con su médico.

**Paso 1: Cómo prepararse para la administración de la inyección**

- 1 Lávese bien las manos con agua caliente y jabón.
- 2 Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada para manipular los elementos destinados a la administración de su inyección.
- 3 Saque de la heladera la bandeja plástica con la dosis de Enbrel que habrá de aplicarse y colóquela sobre la superficie plana seleccionada. Coloque las otras bandejas en la heladera. Retire el papel que se encuentra sellando la bandeja plástica.
- 4 La bandeja con la dosis debe contener todos los elementos señalados a continuación. Si faltara alguno, no utilice esa bandeja y consulte a su farmacéutico. Utilice sólo los elementos mencionados. **NO** emplee otras jeringas.
  - ❖ 1 Frasco Ampolla de Enbrel
  - ❖ 1 Jeringa prellenada con disolvente incoloro y transparente
  - ❖ Varias jeringas vacías
  - ❖ 5 aguja
  - ❖ 1 toallitas impregnadas en alcohol
- 5 Verifique la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta del Frasco Ampolla y de la jeringa. No los utilice después de la fecha indicada como (vencimiento) en el vial o en la jeringa.

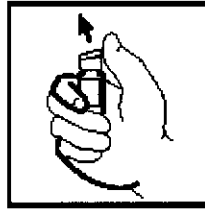


8253

**Paso 2: Cómo preparar la dosis de Enbrel inyectable**

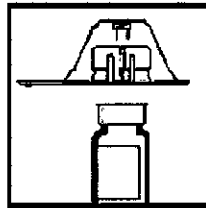
- 1 Retire los elementos de la bandeja.
- 2 Retire la tapa de plástico del Frasco Ampolla de Enbrel (véase Diagrama 1). **NO** saque el tapón gris, ni el anillo de aluminio que recubre la parte superior del Frasco Ampolla.

Diagrama 1



- 3 Utilice una nueva gasa embebida en alcohol para limpiar el tapón gris del Frasco Ampolla de Enbrel. No toque el tapón después de limpiarlo ni permita que entre en contacto con ninguna superficie.
- 4 Coloque el frasco Ampolla parado sobre una superficie plana y limpia.
- 5 Retire el papel que cubre el envase del adaptador para el Frasco Ampolla.
- 6 Sin sacarlo del envase plástico, coloque el adaptador para el Frasco Ampolla de Enbrel de manera que la punta del adaptador quede centrada dentro del círculo elevado del tapón de goma del Frasco Ampolla (véase Diagrama 2)

Diagrama 2



- 7 Sostenga el Frasco Ampolla firmemente sobre la superficie plana con una mano. Con la otra mano, empuje **CON FIRMEZA** sobre el envase del adaptador **MANTENIÉNDOLO DERECHO** hasta sentir que la punta del adaptador penetra en el tapón de goma del Frasco

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

687

ORIGINAL N.M.A.T.

REFOLIADO N°

605

Página 50 de 61



Ampolla y SIENTE Y ESCUCHA QUE EL BORDE SALIENTE DEL ADAPTADOR QUEDA TRABADO (véase Diagrama 3). NO empuje el adaptador en ángulo (véase Diagrama 4). Es importante que la punta del adaptador penetre el tapón de goma del Frasco Ampolla por completo.

Diagrama 3

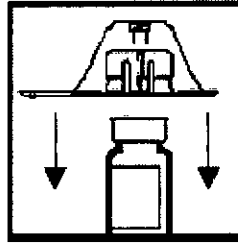
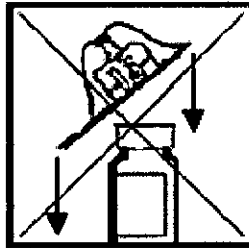


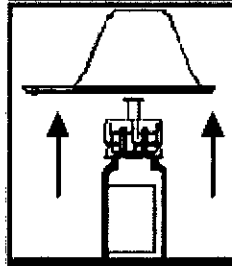
Diagrama 4



- 8 Mientras sostiene el Frasco Ampolla con una mano, retire el envase de plástico del adaptador (véase Diagrama 5).

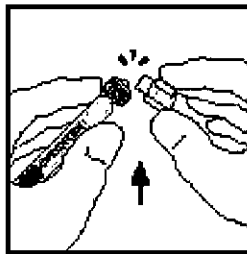
Diagrama 5

8253



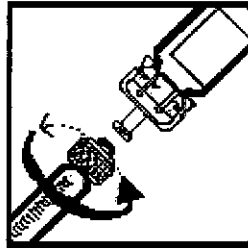
- 9 Retire la cubierta protectora de goma de la punta de la jeringa rompiendo el capuchón blanco por la perforación. Esto se logra sosteniendo el cilindro de la jeringa y agarrando y doblando hacia arriba y hacia abajo el extremo del capuchón blanco con la otra mano hasta que se quiebre (véase Diagrama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

Diagrama 6



- 10 No utilice la jeringa si dicha perforación ya estuviera rota. Comience nuevamente con otra bandeja con la dosis.
- 11 Sosteniendo el cilindro de vidrio de la jeringa (no el cuello blanco) en una mano y el adaptador del frasco ampolla (no el frasco ampolla) en la otra, conecte la jeringa al adaptador del frasco-ampolla insertando la punta dentro de la abertura y enrósquela hasta quede bien fija (véase Diagrama 7).

Diagrama 7

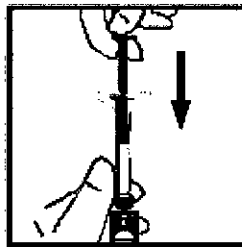


8253

*Paso 3: Cómo agregar el disolvente*

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

Diagrama 8



- 3 Con la jeringa aún adosada, mueva suavemente el frasco-ampolla con movimientos circulares hasta que el polvo esté disuelto (por lo general se disuelve en menos de 10 minutos) (véase Diagrama 9). NO AGITE el frasco-ampolla. La solución debe ser clara e incolora a color amarillo pálido, sin grumos, escamas o partículas. Es normal que quede un poco de espuma blanca en el frasco-ampolla. Si el polvo no se disolviera dentro de los 10 minutos, NO utilice ese frasco-ampolla de ENBREL. Comience nuevamente el procedimiento con una nueva unidad.

Diagrama 9

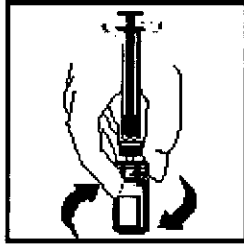
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APOYADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

10/5



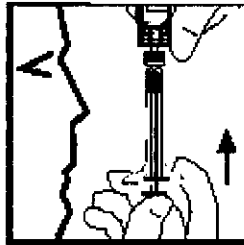
8253



*Paso 4: Cómo extraer la solución de Enbrel del frasco-ampolla*

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

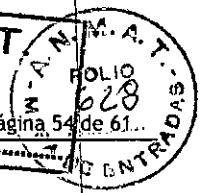
Diagrama 10



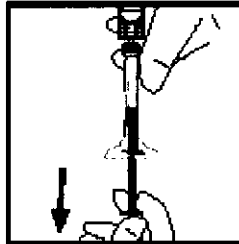
- 2 Luego, tire lentamente del émbolo para extraer el líquido hacia la jeringa (véase Diagrama 11). Salvo indicación en contrario de su médico, extraiga todo el contenido del frasco-ampolla. En niños, extraiga sólo la cantidad de solución indicada por el médico de su hijo. Después de haber extraído la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

Diagrama 11

MA

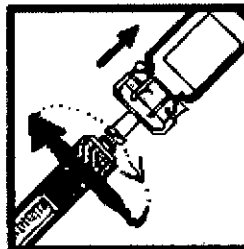


8253



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

Diagrama 12



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

*Paso 5: Cómo colocar la aguja en la jeringa*

- 1 La aguja se encuentra dentro de un envase de plástico para mantenerla estéril.
- 2 Para abrir el envase de plástico, sostenga el extremo más corto y ancho en una mano y tome la parte más larga con la otra mano.
- 3 Para romper el precinto, doble el extremo más largo hacia abajo y hacia arriba hasta que se parta (véase Diagrama 13).

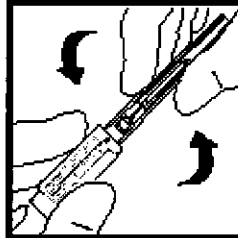
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

MS

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

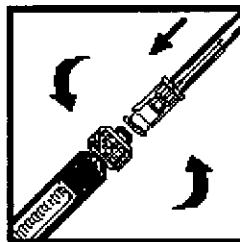
8253

Diagrama 13



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

Diagrama 14



- 8 Retire el capuchón de la aguja extrayéndolo con firmeza de un tirón (véase Diagrama 15). Tenga cuidado de no doblar o torcer el capuchón al retirarlo para no dañar la aguja.

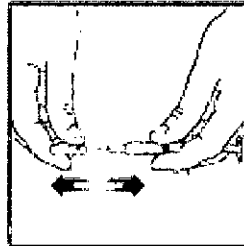
Diagrama 15

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

1/5

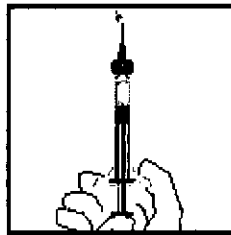
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

8253



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

Diagrama 16



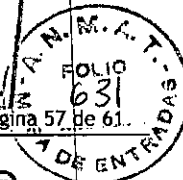
**Paso 6: Cómo seleccionar el sitio de la inyección**

- 1 Los tres sitios recomendados para la aplicación de la inyección de ENBREL son: (1) la parte central y delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto la zona de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) la parte superior externa del brazo (véase Diagrama 17). Si se va a aplicar la inyección usted mismo, no utilice la parte superior externa del brazo.

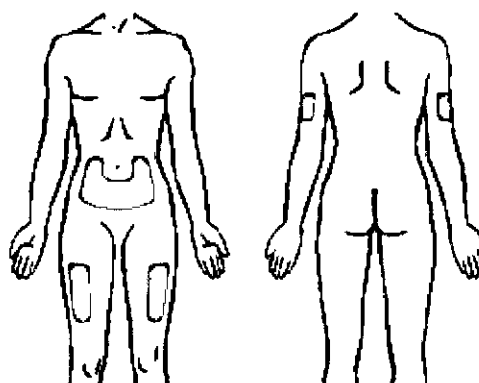
Diagrama 17

007





8253



Delantera

Espalda

2. Escoja un sitio diferente con cada nueva inyección, aplicándola a una distancia de por lo menos 3 cm del sitio anterior. **NO** se aplique la inyección en zonas doloridas, enrojecidas, con moretones o durezas. Evite las zonas con cicatrices o marcas de elásticos. (Puede resultarle conveniente anotar los lugares en donde se aplicó las inyecciones anteriores).
3. Si usted o el niño tienen psoriasis, debe tratar de no aplicar la inyección directamente en manchas enrojecidas, con costras o con escamas ("lesiones psoriásicas").

**Paso 7: Cómo inyectar la solución de Enbrel**

1. Limpie la zona de la piel donde se va a aplicar la inyección de ENBREL con una de las gasas embebidas en alcohol, efectuando movimientos circulares. **NO** vuelva a tocar esta zona antes de aplicar la inyección.
2. Cuando la zona desinfectada de la piel se haya secado, forme un pellizco alrededor de la misma con una mano y sujétela firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa como si fuera un lápiz. Tenga cuidado de no tocar la zona desinfectada (véase Diagrama 18).

Diagrama 18

ORIGINAL

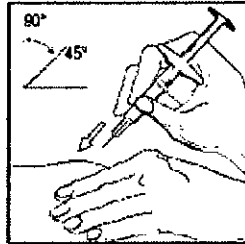
A.N.M.A.T.

613

REFOLIADO N°



8253



- 3 Con un movimiento rápido y corto, inserte completamente la aguja en la piel en un ángulo entre 45° y 90° (véase Diagrama 18). A medida que adquiera experiencia, encontrará el ángulo que más cómodo le resulte. Tenga cuidado de no empujar la aguja muy despacio o con demasiada fuerza.
- 4 Cuando la aguja esté completamente insertada en la piel, suelte la piel que sujetaba.
- 5 Con la mano libre, sostenga la jeringa cerca de su base para estabilizarla. Luego empuje el émbolo para inyectar toda la solución a una velocidad lenta y constante (véase Diagrama 19).

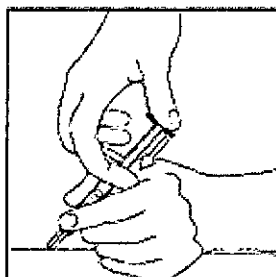
LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PILZER S.R.L.

607

Diagrama 19

8253



- 6 Una vez vacía la jeringa, retire la aguja de la piel, cuidando de mantener el mismo ángulo en el que fue insertada. Si hubiera un poco de sangre en el sitio de la inyección, mantenga presionado un algodón o gasa durante 10 segundos sobre el mismo. NO FROTE el sitio donde se aplicó la inyección. Si fuera necesario, puede colocarse un apósito adhesivo.

**Paso 8: Cómo descartar los elementos**

- 1 NUNCA vuelva a utilizar la jeringa ni las agujas. Descarte las agujas y jeringas según las instrucciones del médico, enfermera o farmacéutico.
- 2 Para descartar agujas y jeringas podrá utilizar un recipiente especialmente diseñado. Estos recipientes NO DEBERÁN RECICLARSE, sino que deberán tirarse con las agujas y jeringas descartadas dentro de él.
- 3 Si tiene alguna duda, consulte a un médico, enfermera o farmacéutico familiarizados con ENBREL

**Paso 9: cómo conservar la solución de Enbrel entre dosis**

- 1 Si su médico le ha indicado que usted puede extraer dos dosis de un mismo vial de Enbrel, usted debe almacenar la solución en heladera (entre 2 °C y 8 °C), durante el período comprendido entre la administración de la primera y la segunda dosis.
- 2 Cada vial de Enbrel 25 mg/ml debe utilizarse como máximo para dos dosis.

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



8253

**Paso 10: cómo extraer una segunda dosis de Enbrel de un vial previamente preparado**

- 3 Retire la solución de Enbrel de la heladera. Espere entre 15 y 30 minutos para permitir que el vial de Enbrel alcance la temperatura ambiente. No caliente Enbrel de ninguna otra manera (por ejemplo, no lo caliente en el microondas o en agua caliente).
- 4 Utilice una nueva toallita con alcohol para limpiar el tapón gris del vial de Enbrel. Después de limpiarlo, no toque el tapón con sus manos, ni permita que este toque ninguna superficie.
- 5 Para preparar la segunda dosis de Enbrel del vial, siga las instrucciones a partir del apartado "F. Como extraer la solución de Enbrel del vial", utilizando la otra jeringa vacía, las agujas y las toallitas de alcohol de la bandeja.
- 6 Si en el vial no existe una cantidad suficiente de la solución de Enbrel para la administración de la segunda dosis, deseche el vial y comience de nuevo con una nueva bandeja.
- 7 Después de haber retirado la segunda dosis de Enbrel del vial, deseche el vial (incluso aunque quede algo de líquido).

**CONSULTE TODAS SUS DUDAS A SU MÉDICO.**

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

Elaborado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania.  
Acondicionado por: Wyeth Pharmaceuticals, Inglaterra.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.001

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

057

M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



A.N.M.A.T.  
ORIGINAL  
REFOLIADO N° 616

Proyecto de Prospecto  
Enbrel, polvo liofilizado

A.N.M.A.T.  
FOLIO  
635  
Página 61 de 61.  
CENTRALES

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

8253

Fecha última revisión: -----  
LPD: 20/Oct/2014

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD\_Arg\_EuSpc\_20Oct2014\_v1\_Powderforsolution

*mb*

  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.