



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX2019-55860879-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX2019-55860879-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; 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, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE Y SOLUCION INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 48.001.

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

Que en el IF-2019-75949359-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. la autorización de nuevo prospecto presentado para la Especialidad Medicinal denominada ENBREL / ETANERCEPT, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE Y SOLUCION INYECTABLE que consta en el Anexo IF-2019-81078953-APN-DECBR#ANMAT, aprobado por Certificado N° 48.001.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado n° 48.001 cuando se presente acompañado de esta Disposición.

ARTICULO 3°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2019-55860879-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.10.01 09:51:37 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.10.01 09:51:40 -0300'

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

Venta bajo receta archivada  
Exclusivamente para uso subcutáneo

Industria Belga

**“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 humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). El etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (FNTR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, pero no la región CH<sub>1</sub> de la IgG1. El etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La actividad específica del etanercept es  $1.7 \times 10^6$  unidades/mg.

#### 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.

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforosolution



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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 paciente 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.

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

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

### Propiedades Farmacodinámicas

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

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

### Mecanismo de acción

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placas, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el FNT. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del FNT a los receptores del FNT de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el FNT provocando que el FNT sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por

moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el FNT.

### 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.

#### Pacientes adultos con artritis reumatoidea

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

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

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

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

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

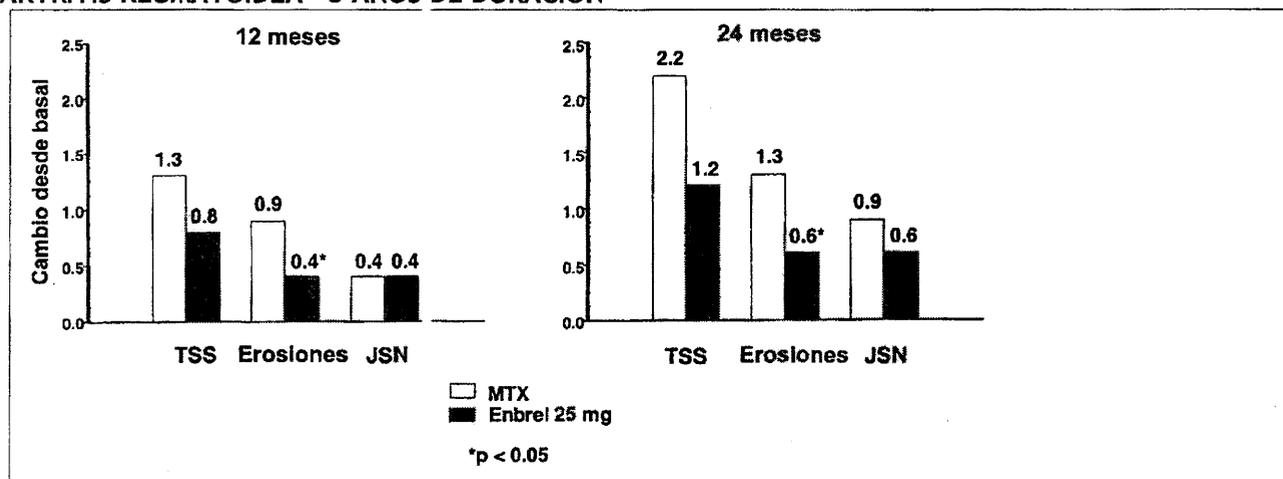
  
REZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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



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

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

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

| Variable                             | Metotrexato<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel + Metotrexato<br>(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:  $\tau = p < 0,05$  para comparaciones de enbrel + metotrexato vs. metotrexato y  $\phi = p < 0,05$  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 (ve figura a continuación).

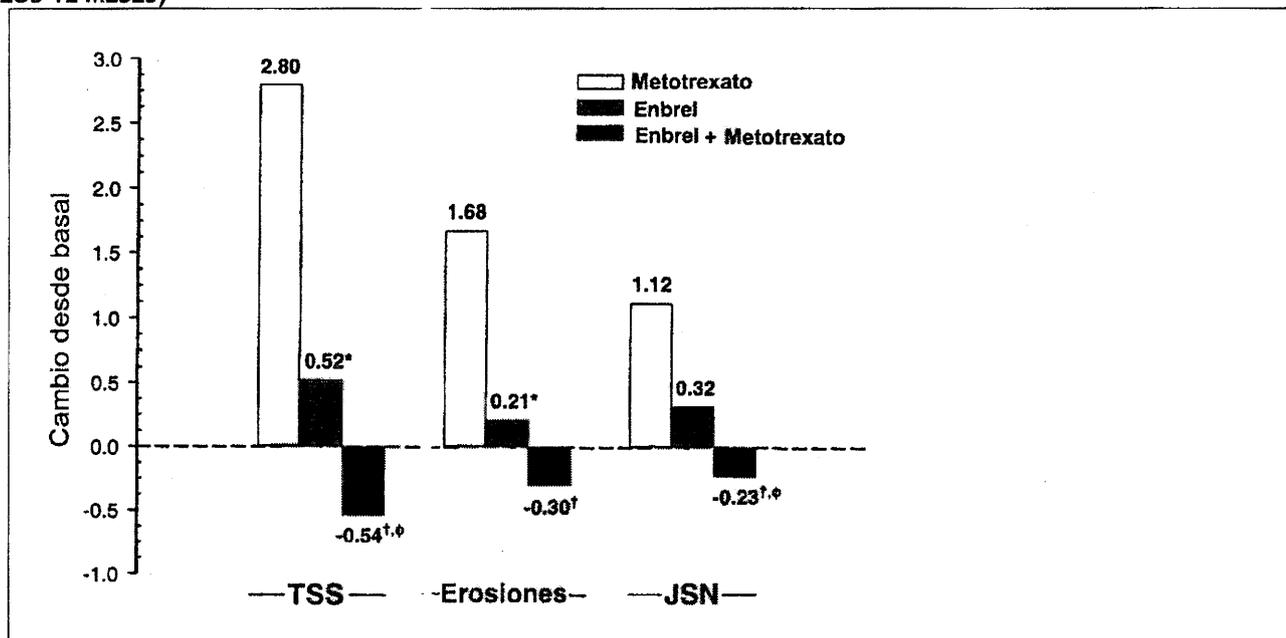
LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution



PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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



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

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 ≤ 0,5) a los 24 meses fue superior en el grupo de Enbrel combinado con metotrexato que en los grupos de Enbrel solo y metotrexato solo (62 %, 50 % y 36 % respectivamente; p < 0,05). La diferencia entre Enbrel solo y metotrexato solo también fue significativa (p < 0,05). El índice de ausencia de progresión, entre los pacientes que completaron 24 meses de tratamiento en el estudio, fue del 78 %, 70 % y 61 %, respectivamente.

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

**Pacientes adultos con artritis psoriásica**

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio doble ciego, aleatorio y controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y presentaban artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones hiperestésicas) en por lo menos una de las siguientes formas:

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforosolution

(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 PSORIÁSICA EN EL ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

| Respuesta en Artritis Psoriásica | Porcentaje de pacientes |                              |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                                  | Placebo<br>n=104        | ENBREL <sup>a</sup><br>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.

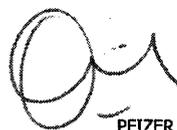
B:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. Placebo

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 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

**Variación media (ES) anualizada de: de el basal en el Índice Total de Sharp**

| Tiempo   | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(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.

**Pacientes 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.

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<br>N = 139      | ENBREL<br>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. placebob:  $p = 0,002$  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 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 estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el estudio 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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

| Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12 | Placebo<br>n = entre 106 y 109* | Enbrel<br>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

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 sacroiliaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían Enbrel. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con Enbrel (n = 95) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo (n = 105) ( $p < 0,001$ ). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con Enbrel fue de 4,64 para la articulación sacroiliaca (n=153) y 1,40 para la columna vertebral (n=154).

Comparado con placebo, Enbrel mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36. Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad. En la semana 104,8 los pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo al sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial.

**Pacientes 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 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 estudio 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 estudio 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:

**Respuestas de pacientes con Psoriasis en los estudios 2, 3 y 4**

|   | Estudio 2  |                               |                         |                               |                         |            | Estudio 3                        |                                  |            | Estudio 4         |                         |  |
|---|------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|-------------------|-------------------------|--|
|   | Placebo    | 25 mg<br>Dos veces/<br>semana |                         | 50 mg<br>Dos veces/<br>semana |                         | Placebo    | 25 mg<br>Dos<br>veces/<br>semana | 50 mg<br>Dos<br>veces/<br>semana | Placebo    | 50 mg /<br>semana | 50 mg /<br>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.<br>12 | sem.<br>12                    | sem.<br>24 <sup>a</sup> | sem.<br>12                    | sem.<br>24 <sup>a</sup> | sem.<br>12 | sem.<br>12                       | sem.<br>12                       | sem.<br>12 | sem.<br>12        | sem.<br>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>,<br/>aclaramiento<br/>o casi<br/>aclaramiento</b> | 5          | 34*                           | 39                      | 49*                           | 55                      | 4          | 39*                              | 57*                              | 4          | 39*               | 64                      |  |

$p \leq 0,0001$  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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforosolution



PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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.

En el Estudio 3, la mayoría de los pacientes (77 %) que inicialmente fueron aleatorizados 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 estudio, 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 estudios 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 estudios clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6% de los sujetos con artritis reumatoidea, 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 estudios 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%.

#### **Población pediátrica**

##### *Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil (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 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.

#### *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).

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powder for solution



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## 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.

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 inicio 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 (ABC) 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 reumatoidea 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 (ABC) parcial de 297 mg·h/l vs 316 mg·h/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 estudio 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 ABCs 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 reumatoidea, 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*

En un estudio 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 reumatoidea. 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.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Enbrel no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (ABC) basada LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution



PRIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

### Artritis reumatoidea

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

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

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

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

### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver 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

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

### Personas de edad avanzada

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

### Población pediátrica

#### 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 estudios clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver Propiedades Farmacodinámicas).

#### Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

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

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

#### Forma de administración

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

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido se facilitan al final del prospecto (ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección)

#### **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**

##### Infecciones

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

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

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

##### Tuberculosis

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

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

### Reactivación de la hepatitis B

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

### Empeoramiento de la hepatitis C

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

### Tratamiento concomitante con anakinra

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

### Tratamiento concomitante con abatacept

En los estudios 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).

### Reacciones alérgicas

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

### Inmunosupresión

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

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

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



Neoplasias y trastornos linfoproliferativosNeoplasias sólidas y hematopoyética (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post comercialización (ver Reacciones Adversas).

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

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

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

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

Cánceres de piel

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

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

Vacunas

No deben administrarse vacunas 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, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este estudio la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Enbrel de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Enbrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver Reacciones Adversas).

Reacciones hematológicas

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Enbrel.

## Trastornos neurológicos

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

## Terapia combinada

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

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

## Insuficiencia renal y hepática

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

## Insuficiencia cardiaca congestiva

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

## Hepatitis alcohólica

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

## Granulomatosis de Wegener

En un estudio 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 LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

tratados con Enbrel que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Enbrel para el tratamiento de la granulomatosis.

#### Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

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

##### Población pediátrica

##### Vacunas

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

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

Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Enbrel (ver Reacciones Adversas).

#### **INTERACCIONES**

##### Tratamiento concomitante con anakinra

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

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

##### Tratamiento concomitante con abatacept

En los estudios 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 Advertencias y Precauciones especiales de uso).

##### Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## Sin interacción

En estudios clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

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

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept (n=370) ni a otros antagonistas del FNT (n=164) (*razón de probabilidades* ajustado: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Enbrel durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel administrada a la madre.

### Lactancia

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Enbrel, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

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

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderfor solution



IE-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT  
PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

### Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los estudios clínicos en adultos y en la experiencia post-comercialización.

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto

Página 24 de 36

ENBREL, Etanercept – Polvo Liofilizado para solución inyectable

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderfor solution

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

Co-Directora Técnica

Aporada Legal

Página 243 de 811

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

\*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

### Descripción de ciertas reacciones adversas

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve ( 29) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con enbrel en estudios clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con enbrel en combinación con metotrexato en el estudio de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos estudios clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los estudios clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con enbrel.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

En los estudios clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasia; en pacientes tratados con enbrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con enbrel, en estudios 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 estudios clínicos en 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).

#### **Reacciones en la zona de inyección**

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

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

#### **Infecciones graves**

En los estudios clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el estudio 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 estudios 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 estudios 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), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de estudios LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

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 fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas / aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

#### Autoanticuerpos

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

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

#### Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo 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

En los estudios clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los estudios clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo 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 anal inra

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

#### Enzimas hepáticas aumentadas

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

  
PFIZER S.R.L.  
Veronica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

### **Hepatitis autoinmune**

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

### **Población pediátrica**

#### *Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

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

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

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

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

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

En un estudio 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 estudios anteriores en adultos con psoriasis en placas.

### **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**

En los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m<sup>2</sup> seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m<sup>2</sup> administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.

## PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

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

## PRESENTACION

Cada estuche contiene: 4 viales con polvo liofilizado, 4 jeringas prellenadas con 1 ml de disolvente, 4 agujas, 4 adaptadores de vial y 8 toallitas impregnadas de alcohol.

## INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACION Y ADMINISTRACION DE LA INYECCION

Enbrel  
Etanercept

### EXCLUSIVAMENTE PARA USO SUBCUTANEO

#### Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar Enbrel. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su enfermero(a) le enseñarán las técnicas de autoinyección o de administración de una inyección a un niño. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que ha entendido cómo debe preparar la inyección y administrar la inyección. Esta inyección no debe mezclarse con otro medicamento.

#### Paso 1: Prepararse para una inyección

- 1 Lávese bien las manos con agua caliente y jabón.
- 2 Seleccione una buena luz y una superficie de trabajo plana.
- 3 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 (agua para preparaciones inyectables)
- ❖ 1 Aguja
- ❖ 1 Adaptador del vial
- ❖ 2 toallitas de algodón impregnadas en alcohol

- 4 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.

#### Paso 2: 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 a parte superior del Frasco Ampolla.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

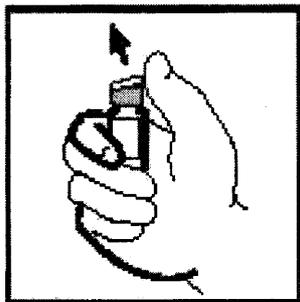


PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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

Diagrama 2

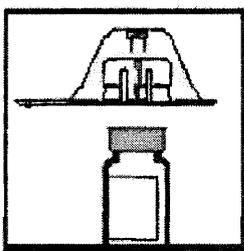
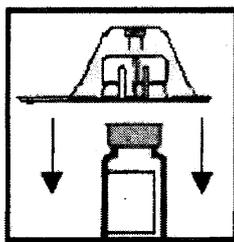
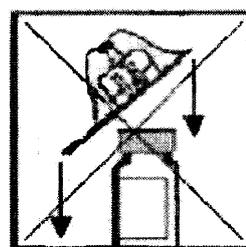


Diagrama 3



Correcto

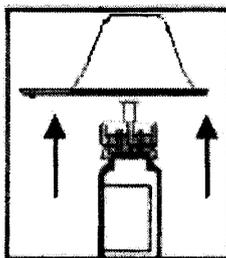
Diagrama 4



Incorrecto

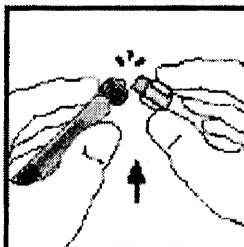
- 8 Mientras sostiene el Frasco Ampolla con una mano, retire el envase de plástico del adaptador (véase Diagrama 5).

Diagrama 5



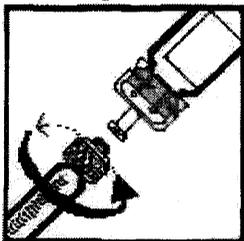
- 9 Retire la cubierta protectora de goma de la punta de la jeringa rompiendo el capuchón blanco por la perforación. Esto se logra sosteniendo el cilindro de la jeringa y agarrando y doblando hacia arriba y hacia abajo el extremo del capuchón blanco con la otra mano hasta que se quiebre (véase Diagrama 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).

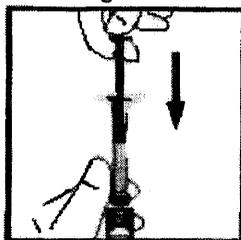
Diagrama 7



### Paso 3: Cómo agregar el disolvente

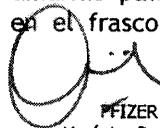
- 1 Mientras sostiene el frasco-ampolla apoyado sobre la superficie plana, empuje el émbolo MUY DESPACIO hasta que todo el disolvente pase al frasco-ampolla. Esto ayudará a reducir la formación de espuma (muchas burbujas) (véase Diagrama 8).
- 2 Al agregar el disolvente al frasco-ampolla de ENBREL, el 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

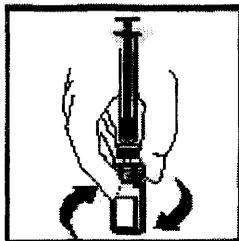
  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

disolviera dentro de los 10 minutos, NO utilice ese frasco-ampolla de ENBREL. Comience nuevamente el procedimiento con una nueva unidad.

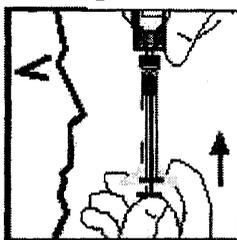
Diagrama 9



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

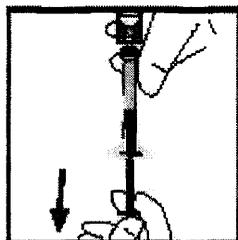
- 1 Con la jeringa aún adosada al frasco-ampolla y al adaptador, sostenga el frasco-ampolla invertido a la altura de los ojos. Empuje el émbolo hasta el tope de la jeringa (véase Diagrama 10).

Diagrama 10



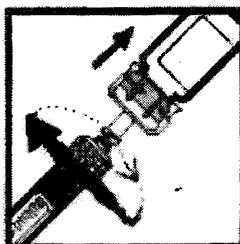
- 2 Luego, tire lentamente del émbolo para extraer el líquido hacia la jeringa (véase Diagrama 11). Salvo indicación en contrario de su médico, extraiga todo el contenido del frasco-ampolla. En niños, extraiga sólo la cantidad de solución indicada por el médico de su hijo. Después de haber extraído la 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



- 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

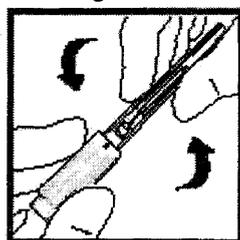


4 Coloque la jeringa llena sobre la superficie plana y limpia. Asegúrese de que la punta no toque ninguna superficie. Tenga cuidado de no empujar el émbolo hacia abajo. (Nota: Una vez completados todos estos pasos, es probable que quede una pequeña cantidad de líquido en el frasco-ampolla. Esto es normal).

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

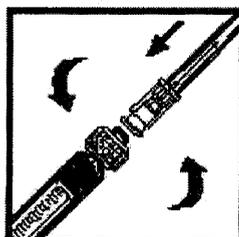
La aguja se encuentra dentro de un envase de plástico para mantenerla estéril. Para abrir el envase de plástico, sostenga el extremo más corto y ancho en una mano y tome la parte más larga con la otra mano. Para romper el precinto, doble el extremo más largo hacia abajo y hacia arriba hasta que se parta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

Diagrama 13



- 1 Luego de romper el sello, retire el extremo corto y ancho del envase de plástico.
- 2 La aguja permanecerá en la parte más larga del envase.
- 3 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.
- 4 Adose la jeringa a la aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté completamente fija (véase Diagrama 14).

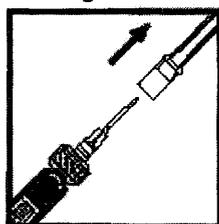
Diagrama 14



# ORIGINAL

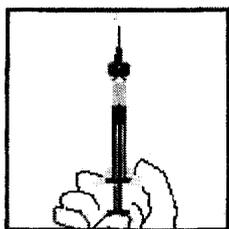
- 5 Retire el capuchón de la aguja extrayéndolo con firmeza de un tirón (véase Diagrama 15). Tenga cuidado de no doblar o torcer el capuchón al retirarlo para no dañar la aguja.

Diagrama 15



- 6 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).

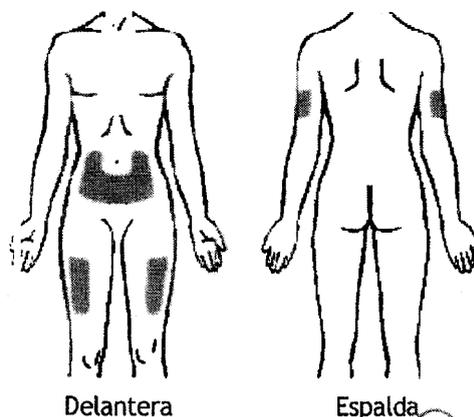
Diagrama 16



**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



- 2 Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Cada nueva inyección debe ponerse, al menos, a 3 cm del lugar de inyección previo. No se inyecte en áreas de piel sensibles, contusionadas, enrojecidas o endurecidas. Evitar las áreas con cicatrices o estrías (Podría ser útil que anote los lugares de inyecciones previas).
- 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: Preparar el lugar de inyección e 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.
- 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).

Diagrama 18

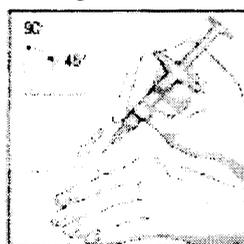


Diagrama 19



- 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:**

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_Powderforsolution

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
ENBREL, Etanercept – Polvo Liofilizado para solución inyectable

Página 36 de 36

- 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

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

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, 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: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgica  
Acondicionado por: Wyeth Pharmaceuticals, New Lane, Havant, 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.

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

Fecha última revisión: -----

LPD: 25/Feb/2019



**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 humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (FNTR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, pero no la región CH<sub>1</sub> de la IgG1. Etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La actividad específica de etanercept es  $1.7 \times 10^6$  unidades/mg.

## 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.

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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_pretil edsyringe

PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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.

### Espondiloartritis axial no radiográfica

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

### Propiedades Farmacodinámicas

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefiledsyringe

IF-2019-256854797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

**Mecanismo de acción**

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

**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.

**Pacientes adultos con artritis reumatoidea**

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio evaluó a 234 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa que no habían respondido al tratamiento con por lo menos uno pero no más de cuatro antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg ó 25 mg de Enbrel o placebo dos veces por semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este estudio controlado se expresaron en porcentajes de mejoría de la artritis reumatoidea empleando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Las respuestas ACR 20 y 50 fueron superiores en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses que en los pacientes tratados con placebo (ACR 20: Enbrel 62 % y 59 %, placebo 23 % y 11 % a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR 50: Enbrel 41 % y 40 %, placebo 8 % y 5 % a los 3 y 6 meses respectivamente;  $p < 0,01$  Enbrel vs. placebo en todas las visitas de evaluación de las respuestas ACR 20 y ACR 50).

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_preperfil edsyringe

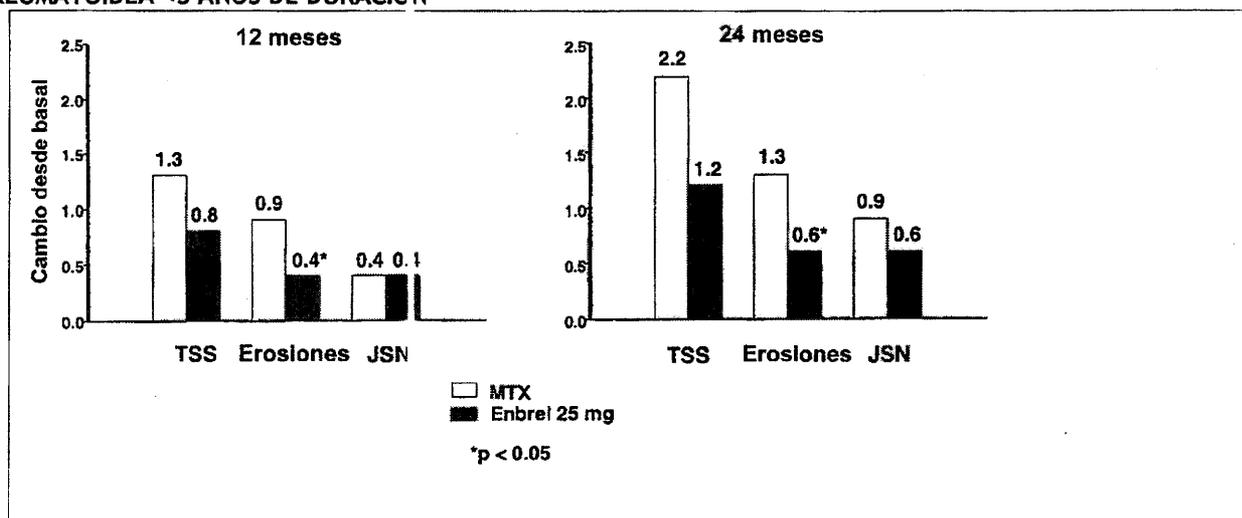


PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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**



En otro estudio controlado con comparador activo doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Enbrel en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARMÉs) distinto de metotrexato. Los pacientes en el grupo de Enbrel en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 y mejoras de las escalas DAS y HAQ significativamente mayores, a las 24 y a las 52 semanas, que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en monoterapia (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de Enbrel en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, Enbrel y metotrexato, como monoterapia.

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

| Variable                             | Metotrexato<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel + Metotrexato<br>(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.

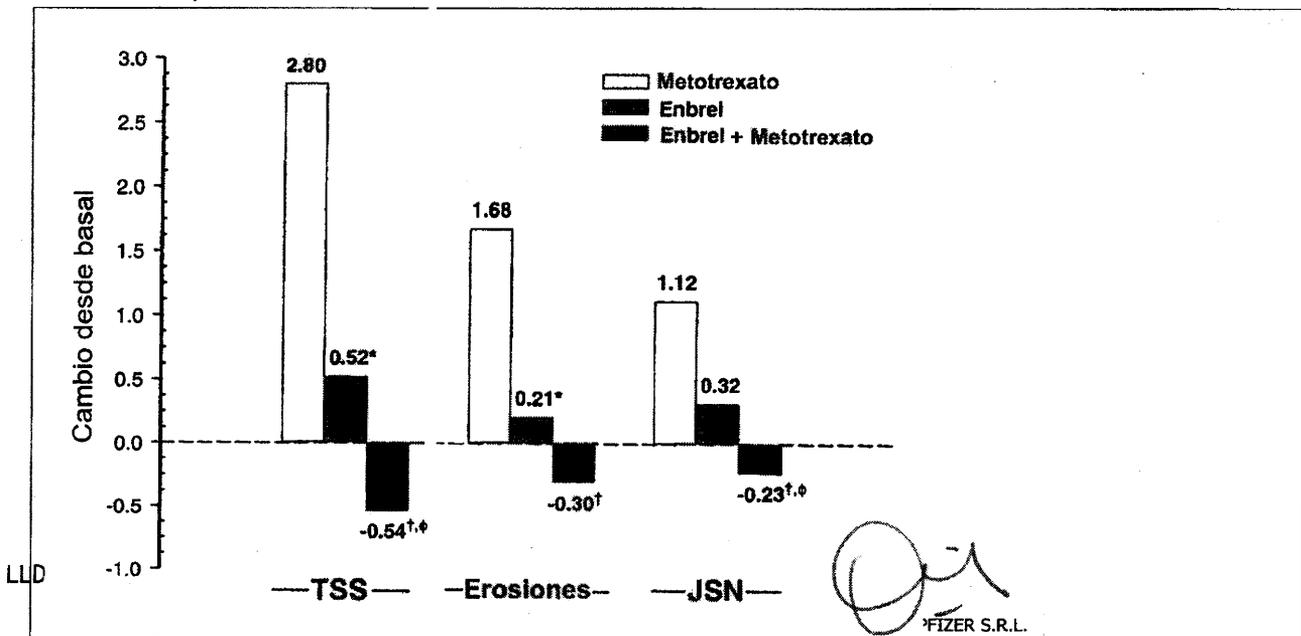
B: valores medios de DAS (escala de actividad de la enfermedad).

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 (Ver figura a continuación).

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



  
 FIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simonic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

# ORIGINAL

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.

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. Una inyección única de 50 mg/ml de etanercept resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

## Pacientes adultos con artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un 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.

### RESPUESTA DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA EN EL ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

| Respuesta en Artritis Psoriásica | Porcentaje de pacientes |                              |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                                  | Placebo<br>n=104        | ENBREL <sup>a</sup><br>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 ≤ 0,5) a los 12 meses fue superior en el grupo de Enbrel que en el grupo de placebo (73 % vs. 47 % respectivamente; p ≤ 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<br>(n = 104) | Etanercept<br>(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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefilledsyringe



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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.

### Pacientes 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.

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

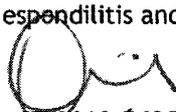
| Respuesta en espondilitis anquilosante | Porcentaje de pacientes |                   |
|--|-------------------------|-------------------|
|  | Placebo<br>N = 139      | ENBREL<br>N = 138 |
| ASAS 20                                |                         |                   |
| 2 semanas                              | 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_preñil edsyringe

  
 N° 2019-056854-797-APN-DGA#ANMAT  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

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 estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el estudio 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 Estudio de SpAax-nr Controlado con Placebo: Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron las Variables

| Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12 | Placebo<br>n = entre 106 y 109* | Enbrel<br>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

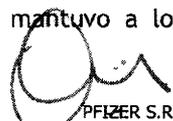
\*\*\* Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante

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

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) ( $p < 0,001$ ). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con Enbrel fue de 4,64 para la articulación sacroilíaca (n=153) y 1,40 para la columna vertebral (n=154).

Comparado con placebo, Enbrel mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36. Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron Enbrel fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad. En la semana 104,8 los pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo al sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial

### Pacientes 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 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 estudio 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 estudio 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:

### Respuestas de pacientes con Psoriasis en los estudios 2, 3 y 4

| Respuesta (%)                                      | Estudio 2 |                         |                      | Estudio 3               |                      |         | Estudio 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                 |
|  | 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.

En el Estudio 3, la mayoría de los pacientes (77 %) que inicialmente fueron aleatorizados 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 estudio, 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 estudios 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_preperfil edsyringe

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co- Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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 estudios clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6% de los sujetos con artritis reumatoidea, 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 estudios 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%.

## Población pediátrica

### Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil (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 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.

#### 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<br>0,8 mg/kg una vez por semana (N = 106) | Placebo<br>(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\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## 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 (ABC) 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 reumatoidea 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 (ABC) 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 estudio 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 ABCs 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 reumatoidea, 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil.edsyringe

IF-2019-256864797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

### Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En un estudio 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 reumatoidea. 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.

### Datos preclínicos sobre seguridad

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

Enbrel no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (ABC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

#### Artritis reumatoidea

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

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

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

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

#### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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**

### ***Pacientes con insuficiencia renal y hepática***

No se requiere ajuste de la dosis.

### ***Personas de edad avanzada***

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

## **Población pediátrica**

### ***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 estudios clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver Propiedades Farmacodinámicas).

### ***Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)***

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

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

## **Forma de administración**

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea.

Al final del prospecto se facilitan instrucciones detalladas para la administración (ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección).

## **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.

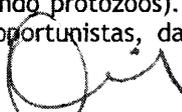
## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

### **Infecciones**

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

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de Enbrel (ver Reacciones Adversas). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_preperfil edsyringe

  
IR-2019-256864797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

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

### Tuberculosis

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

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

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

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

### Reactivación de la hepatitis B

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

### Empeoramiento de la hepatitis C

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## 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).

## Tratamiento concomitante con abatacept

En los estudios 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).

## Reacciones alérgicas

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

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada contiene látex (goma seca natural), 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

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

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

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

## Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

### Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post comercialización (ver Reacciones Adversas).

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

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

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

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

### Cánceres de piel

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

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

### Vacunas

No deben administrarse vacunas 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, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este estudio la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Enbrel fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Enbrel de lo cual se desconoce el significado clínico.

### Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Enbrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver Reacciones Adversas).

### Reacciones hematológicas

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

### Trastornos neurológicos

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_pretil edsyringe



PIZIER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## Terapia combinada

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

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

## Insuficiencia renal y hepática

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

## Insuficiencia cardiaca congestiva

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

## Hepatitis alcohólica

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

## Granulomatosis de Wegener

En un estudio 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.

## Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

## Poblaciones especiales

### Personas de edad avanzada

En un estudio fase III en artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil\_edsyringe



FE-2019-256854797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

mayores que han recibido Enbrel en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

### *Población pediátrica*

#### **Vacunas**

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

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

Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Enbrel (ver Reacciones Adversas).

## **INTERACCIONES**

### Tratamiento concomitante con anakinra

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

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

### Tratamiento concomitante con abatacept

En los estudios 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 Advertencias y Precauciones especiales de uso).

### Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

### Sin interacción

En estudios clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

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

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## Embarazo

En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n=370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del FNT (n=164) (*razón de probabilidades* ajustado: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Enbrel durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel administrada a la madre.

## Lactancia

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Enbrel, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

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

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_preperfil.edsyringe

  
ID: 201902884797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

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

**Listado tabulado de reacciones adversas**

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los estudios clínicos en adultos y en la experiencia post-comercialización.

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
ENBREL, Etanercept – Solución inyectable

Página 24 de 32

| Clasificación por órganos y sistemas                | Muy frecuentes<br>≥1/10 | Frecuentes<br>≥1/100 a <1/10 | Poco frecuentes<br>≥1/1.000 a <1/100  | Raras<br>≥1/10.000 a <1/1.000  | Muy raras<br><1/10.000 | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|-------------------------|------------------------------|---|--|------------------------|---|
|   |                         |                              |   | esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), convulsiones |                        |   |
| Trastornos oculares                                 |                         |                              | Uveítis, escleritis   |  |                        |   |
| Trastornos cardíacos                                |                         |                              | Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso) | Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso)   |                        |   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                         |                              |   | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*  |                        |   |
| Trastornos hepatobiliares                           |                         |                              | Enzimas hepáticas aumentadas*   | Hepatitis autoinmune*  |                        |   |

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_přfil ledsyringe



IF-2019-0756854-797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

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

\*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

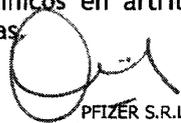
### Descripción de ciertas reacciones adversas

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve ( 29) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con enbrel en estudios clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con enbrel en combinación con metotrexato en el estudio de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos estudios clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los estudios clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con enbrel. En los estudios 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 estudios 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 estudios clínicos en artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefiledsyringe

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

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).

### **Reacciones en la zona de inyección**

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

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

### **Infecciones graves**

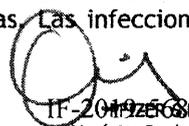
En los estudios clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con Enbrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el estudio 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 estudios 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 estudios 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), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de estudios 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe



IF-2019256864797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA Legal

comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

#### Autoanticuerpos

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

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

#### Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo 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

En los estudios clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los estudios clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo 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 estudios en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales  $<1.000/\text{mm}^3$ ). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones Advertencias y Precauciones especiales de uso e Interacciones).

#### Enzimas hepáticas aumentadas

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

## Hepatitis autoinmune

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

## Población pediátrica

### *Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil*

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

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

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

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

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

En un estudio 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 estudios anteriores en adultos con psoriasis en placas. estudios

### 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

En los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m<sup>2</sup> seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m<sup>2</sup> administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por

error 62 mg de Enbrel subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para Enbrel. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de etanercept.

## CONSERVACION

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. Después de retirar la jeringa de la heladera, **espere aproximadamente 15-30 minutos para que la solución de Enbrel alcance la temperatura ambiente.** No la caliente de ninguna otra forma. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

## 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.

Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

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

1. Seleccione una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.
2. Saque el estuche de Enbrel que contiene las jeringas prellenadas de la heladera y colóquelo sobre una superficie plana. Empezando por una de las esquinas superiores, retire la cubierta de papel de la parte superior y de los lados de la bandeja. Retire una jeringa prellenada y una gasa embebida en alcohol y colóquelos sobre la mesa de trabajo. No agite la jeringa prellenada de Enbrel. Vuelva a doblar la cubierta de papel sobre la bandeja y ponga el estuche con el resto de las jeringas prellenadas nuevamente en la heladera. Lea la sección Conservación en la que se incluyen las instrucciones de conservación de Enbrel. Si tiene alguna duda sobre la conservación, comuníquese con su médico o farmacéutico para mayores instrucciones.
3. Deje reposar la jeringa durante 15 a 30 minutos para que la solución de Enbrel adquiera temperatura ambiente. **NO** retire el capuchón de la aguja mientras permite que tome temperatura ambiente. Esperar hasta que la disolución alcance la temperatura ambiente puede hacer que la inyección sea más

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_preif edsyringe



PPIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Aporerada Legal

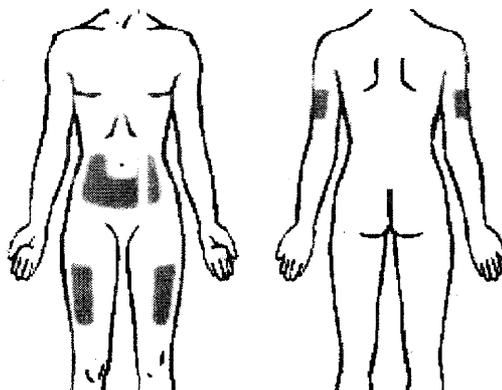
IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

cómoda para usted. No entibie Enbrel de ninguna otra forma (por ejemplo, en un horno microondas o con agua caliente).

4. Prepare los otros elementos que va a necesitar para la inyección: una gasa embebida en alcohol y una torunda de algodón o gasa.
5. Lávese las manos con jabón y agua caliente
6. Verifique la solución en la jeringa. Debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

### PASO 2: 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 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

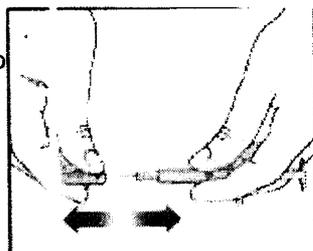
Espalda

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 estrías. (Podría ser útil que anote los lugares de inyecciones previas)..
3. Si Ud. o el niño tiene psoriasis, no aplique la inyección en manchas enrojecidas, con costras o con escamas ("lesiones psoriásicas").

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

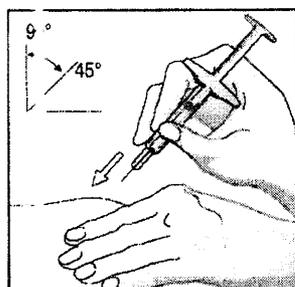
1. Limpie el sitio donde se va a aplicar la inyección de Enbrel con una gasa embebida en alcohol, efectuando movimientos circulares. **NO** vuelva a tocar esta zona antes de aplicarse la inyección.
2. Tome la jeringa prellenada de la mesa de trabajo. Extraiga el capuchón de la aguja con firmeza de un tirón. Tenga cuidado de no cobar 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. No toque ni golpee el émbolo, ya que podría escaparse el líquido.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_p

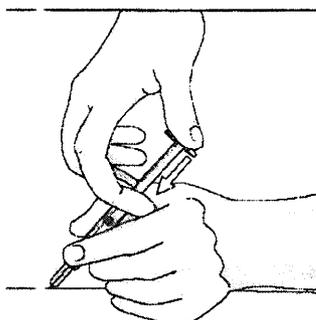


IF-2019-256854-797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

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.



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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil edsyringe

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
ENBREL, Etanercept – Solución inyectable

Página 32 de 32

#### **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 sobredosis, 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: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, 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.

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

Fecha última revisión: -----

LPD: 25/Feb/2019

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

#### **En Uruguay:**

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. - Dr. Luis Bonavita 1266 - Of. 504 - WTC Torre IV - Montevideo. DT: QF Laura Conti.

En caso de sospecha de intoxicación, comunicarse con el CIAT Tel 1722. Venta bajo receta profesional

#### **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° 17999-02-MB  
Enbrel 50 mg: Certificado de Registro Sanitario N° 18234-02-MB

**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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_prefil.edsyringe

IP-2019-256854-1797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

Página 360 de 811

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

Venta bajo receta archivada  
Exclusivamente para uso subcutáneo

Industria Irlandesa

**“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 humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (FNTR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, pero no la región CH<sub>1</sub> de la IgG1. Etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La actividad específica de etanercept es 1.7 x 10<sup>6</sup> unidades/mg.

#### ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor del factor de necrosis tumoral (FNT) alfa (FNT-α).

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.

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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v' \_autoinyector

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

#### **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.

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

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

#### **Propiedades Farmacodinámicas**

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

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

#### **Mecanismo de acción**

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placas, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el FNT. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v\_ autoinyector

IF-2010-5685797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simón  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

de la unión del FNT a los receptores del FNT de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el FNT provocando que el FNT sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el FNT.

#### 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.

#### Pacientes adultos con artritis reumatoidea

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

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

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

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

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 HAC de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel 25 mg produjo mejorías sustanciales a los 12 meses, alrededor del 4 % de los pacientes alcanzó un puntaje normal en el HAQ (menos de 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del estudio.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector



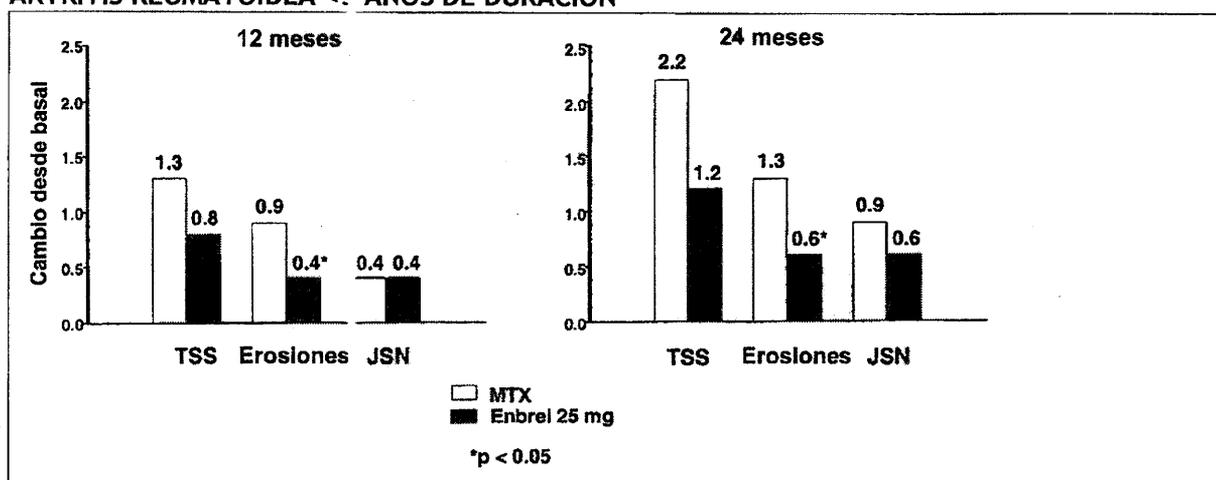
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Aporadora Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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 < 20 AÑOS DE DURACIÓN



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

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

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

| Variable                             | Metotrexato<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel + Metotrexato<br>(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 (ver figura a continuación).

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v\_ autoinyector

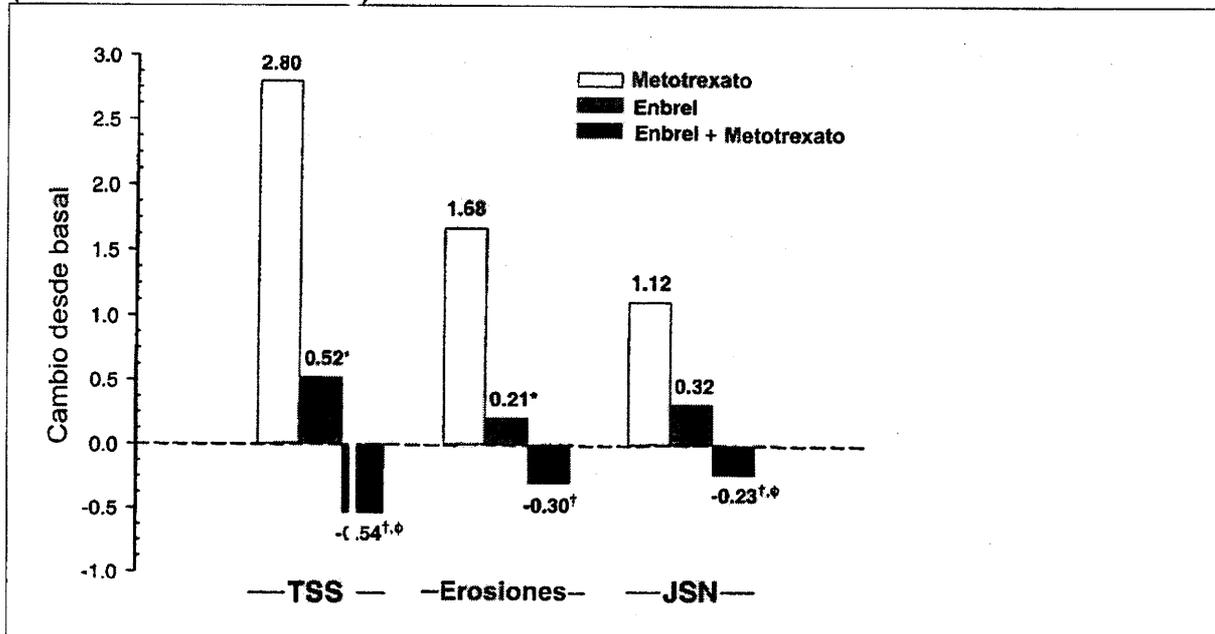


PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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



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

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 ≤ 0,5) a los 24 meses fue superior en el grupo de Enbrel combinado con metotrexato que en los grupos de Enbrel solo y metotrexato solo (62 %, 50 % y 36 % respectivamente; p < 0,05). La diferencia entre Enbrel solo y metotrexato solo también fue significativa (p < 0,05). El índice de ausencia de progresión, entre los pacientes que completaron 24 meses de tratamiento en el estudio, fue del 78 %, 70 % y 61 %, respectivamente.

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

### Pacientes adultos con artritis psoriásica

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
IF-2019-36854707-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simónic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

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.

### RESPUESTA DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIASICA EN EL ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO

| Respuesta en Artritis Psoriásica | Porcentaje de pacientes |                              |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                                  | Placebo<br>n=104        | ENBREL <sup>a</sup><br>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.

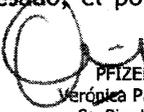
B:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. Placebo

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 con inuación. 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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) <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 estudio 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.

#### Pacientes 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 matutinal 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 |
| <b>ASAS 20</b>                         |                         |                |
| 2 semanas                              | 22                      | 46a            |
| 3 meses                                | 27                      | 60a            |
| 6 meses                                | 23                      | 58a            |
| <b>ASAS 50</b>                         |                         |                |
| 2 semanas                              | 7                       | 24a            |
| 3 meses                                | 13                      | 45a            |
| 6 meses                                | 10                      | 42a            |
| <b>ASAS 70</b>                         |                         |                |
| 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 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 estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el estudio 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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

## Respuesta de Eficacia en el Estudio 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

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

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

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

### Pacientes 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\_25Feb2019\_v\_ autoinyector

  
PEIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simón  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-5683707-APN-DGA#ANMAT

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 mencionada. 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 estudio 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 estudio 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:

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

| Respuesta (%)   | Estudio 2                    |                                |                                |                              | Estudio 3                      |                              |                                |                   | Estudio 4                      |                               |                             |                                |  |
|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|
|   | Placebo<br>n = 166<br>sem 12 | 25 mg<br>Dos veces /<br>semana |                                | 50 mg<br>2 veces /<br>semana |                                | Placebo<br>n = 193<br>sem 12 | 25 mg<br>Dos veces /<br>semana |                   | 50 mg<br>Dos veces /<br>semana |                               | Placebo<br>n = 46<br>sem 12 | 50 mg<br>Dos veces /<br>semana |  |
|   |                              | n = 162<br>sem 12              | n = 162<br>sem 24 <sup>a</sup> | n = 164<br>sem 12            | n = 164<br>sem 24 <sup>a</sup> |                              | n = 196<br>sem 12              | n = 196<br>sem 12 | n = 96<br>sem 12               | n = 90<br>sem 24 <sup>a</sup> |                             |                                |  |
| PASI 50   | 14                           | 58*                            | 70                             | 74*                          | 77                             | 9                            | 64*                            | 77*               | 9                              | 69*                           | 83                          |                                |  |
| PASI 75   | 4                            | 34*                            | 41                             | 49*                          | 59                             | 3                            | 34*                            | 49*               | 2                              | 38*                           | 71                          |                                |  |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>aclaramiento o<br>casi<br>aclaramiento | 5                            | 34*                            | 30                             | 49*                          | 55                             | 4                            | 39*                            | 57*               | 4                              | 39*                           | 64                          |                                |  |

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
**PFIZER S.R.L.**  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

\* $p \leq 0,0001$  comparado con placebo.

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

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

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.

En el Estudio 3, la mayoría de los pacientes (77 %) que inicialmente fueron aleatorizados a 50 mg dos veces por semana reduciendo seles 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 estudio, 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 estudios 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 estudios clínicos de hasta 12 meses, las tasas acumulativas de anticuerpos anti-etanercept fueron de aproximadamente el 6% de los sujetos con artritis reumatoidea, 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 estudios 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\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
PETZER S.R.L.  
Verónica Paula Simónic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2010-568707-APN-DGA#ANMAT

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%.

#### Población pediátrica

##### Pacientes con 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 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

demonstraron 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.

### 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.

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 (ABC) 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 reumatoidea tratados fueron  $C_{max}$  de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l,  $C_{min}$  de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mgh/l vs 316 mgh/l para 50 mg de Enbrel una vez a la semana (n=21) vs 25 mg de Enbrel dos veces a la semana (n=16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 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 reumatoidea, 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**

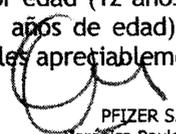
El impacto de la edad avanzada en la farmacocinética se ha estudiado en un análisis de las concentraciones séricas de etanercept en esta población. El clearance y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad.

##### **Población pediátrica**

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

#### 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.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

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

Enbrel no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. Enbrel no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (ABC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

##### Artritis reumatoidea

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

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

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

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

##### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver 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

### ***Pacientes con insuficiencia renal y hepática***

No se requiere ajuste de la dosis.

### **Personas de edad avanzada**

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

## Población pediátrica

### ***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 estudios clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver Propiedades Farmacodinámicas).

### ***Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)***

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

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

## Forma de administración

Enbrel es administrado mediante una inyección subcutánea.

Al final del prospecto se facilitan instrucciones detalladas para la administración (ver Instrucciones para la preparación y administración de la inyección).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a etanercepto 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**

### Infecciones

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v\_ autoinyector



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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

## Tuberculosis

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

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

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

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

## Reactivación de la hepatitis B

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

## Empeoramiento de la hepatitis C

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

## Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Enbrel y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Enbrel. Esta combinación

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
PELZER S.R.L.  
Verónica Paula Simónic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Enbrel y anakinra (ver Interacciones y Reacciones Adversas).

#### Tratamiento concomitante con abatacept

En los estudios 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 incremental; tal uso no se recomienda (ver Interacciones).

#### Reacciones alérgicas

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

El capuchón del autoinyector contiene látex (goma seca natural), 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

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

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

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

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

##### *Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)*

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post-comercialización (ver Reacciones Adversas).

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

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

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

En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del FNT (inicio de la terapia  $\leq$  18 años de edad), incluyendo Enbrel. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del FNT.

## Cánceres de piel

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

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

## Vacunas

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

## Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Enbrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver Reacciones Adversas).

## Reacciones hematológicas

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

## Trastornos neurológicos

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

## Terapia combinada

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

  
PETZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal  
IF-2019-56854707-APN-DGA#ANMAT

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoidea, la combinación de Enbrel y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Enbrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los estudios de Enbrel y metotrexato solos. Están en marcha estudios a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Enbrel se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), no ha sido establecida. No se ha estudiado el uso de Enbrel en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

#### Insuficiencia renal y hepática

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

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

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

#### Hepatitis alcohólica

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

#### Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Enbrel en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) 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.

#### Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

65 años o mayores que han recibido Enbrel en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

## *Población pediátrica*

### Vacunas

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

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

Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Enbrel (ver Reacciones Adversas).

## INTERACCIONES

### Tratamiento concomitante con anakinra

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

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

### Tratamiento concomitante con abatacept

En los estudios 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 Advertencias y Precauciones especiales de uso).

### Tratamiento concomitante con sulfasalazina

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

### Sin interacción

En estudios clínicos, no se ha observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos, (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

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

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas cebido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n=70) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del FNT (n=164) (*razón de probabilidades* ajustado: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Enbrel sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario. Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Enbrel durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Enbrel administrada a la madre.

Lactancia

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Enbrel, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad

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

Se han notificado también reacciones adversas graves con Enbrel. Los antagonistas de FNT, como Enbrel, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Enbrel. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector



PEIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

han notificado varias neoplasias con el uso de Enbrel, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

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

### Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los estudios clínicos en adultos y en la experiencia post-comercialización.

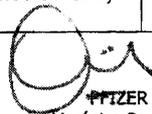
Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq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

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

# ORIGINAL

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes<br>≥1/10 | Frecuentes<br>≥ 1/100<br>a <1/10  | Poco frecuentes<br>≥1/1.000 a<br><1/100  | Raras<br>≥1/10.000 a<br><1/1.000  | Muy raras<br><1/10.000 | Frecuencia no conocida<br>(no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--------------------------------------|-------------------------|---|--|---|------------------------|--|
| Trastornos del sistema inmunológico  |                         | Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos* | Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)                  | Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis   |                        | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis                                 |
| Trastornos del sistema nervioso      |                         |   |  | Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso), convulsiones |                        |  |
| Trastornos oculares                  |                         |   | Uveítis, escleritis  |   |                        |  |
| Trastornos cardíacos                 |                         |   | Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver Advertencias y Precauciones especiales de | Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso)  |                        |  |

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector

  
**Pfizer S.R.L.**  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
ENBREL, Etanercept – Solución inyectable en autoinyector

Página 26 de 35

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Muy frecuentes<br>≥1/10  | Frecuentes<br>≥ 1/100<br>a <1/10 | Poco frecuentes<br>≥1/1.000 a<br><1/100  | Raras<br>≥1/10.000 a<br><1/1.000  | Muy raras<br><1/10.000       | Frecuencia no conocida<br>(no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|--|----------------------------------|--|---|------------------------------|--|
|   |  |                                  | uso)   |   |                              |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |  |                                  |  | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*                                     |                              |  |
| Trastornos hepatobiliares   |  |                                  | Enzimas hepáticas aumentadas*  | Hepatitis autoinmune*   |                              |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |  | Prurito, erupción                | Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento) y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme | Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme | Necrolisis epidérmica tóxica |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |  |                                  |  | Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus                                |                              |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)* | Piel ecia                        |  |   |                              |  |

\*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v\_ \_autoinyector

  
 IF-2019-36851797-APN-DGA#ANMAT  
 Verónica Paula Simiunic  
 Co- Directora Técnica  
 Apoderada Legal

Página 451 de 811

**Descripción de ciertas reacciones adversas****Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoidea tratados con enbrel en estudios 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 estudios clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los estudios clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con enbrel. En los estudios 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 estudios 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 estudios clínicos en 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).

**Reacciones en la zona de inyección**

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

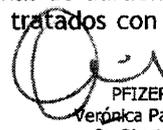
En los estudios controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Enbrel desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

**Infecciones graves**

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

En los estudios 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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v\_ autoinyector



PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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 estudios 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 cardiaca 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), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de estudios 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 fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

#### Autoanticuerpos

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

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

#### Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo 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

En los estudios clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los estudios clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo 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 estudios en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel, y un 2% de los pacientes (3/119) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales  $<1.000/\text{mm}^3$ ). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones Advertencias y Precauciones especiales de uso e Interacciones).

#### Enzimas hepáticas aumentadas

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

#### Hepatitis autoinmune

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

#### Población pediátrica

##### Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

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

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

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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector



PPIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

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

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con RJI 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).

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

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

#### 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**

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

#### **CONSERVACION**

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

Mantener los autoinyectores en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar el autoinyector de la heladera, espere aproximadamente de 15 a 30 minutos para dejar que la solución de Enbrel en el autoinyector alcance la temperatura ambiente. No calentar de ninguna otra manera. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

#### **PRESENTACION**

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

### **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.

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector

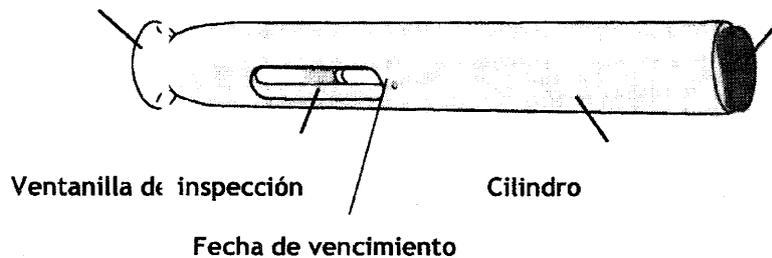
  
IF-2019-58851797-APN-DGA#ANMAT  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica.  
Apoderada Legal

Esta inyección no debe mezclarse con otros medicamentos.

Diagrama 1  
Autoinyector prellenado MYCLIC

Capuchón blanco de la aguja

Botón verde de activación



**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. 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
4. Compruebe la fecha de vencimiento en el autoinyector. Si ya transcurrió esa fecha, no utilice el autoinyector y póngase en contacto con su médico.

Verifique la solución dentro del autoinyector mirando a través de la ventanilla de inspección. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Enbrel. No utilice la solución si está descolorida o turbia, o si contiene partículas diferentes a las arriba descritas. Si tiene alguna duda utilice otro autoinyector y consulte con su médico.

5. 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)**

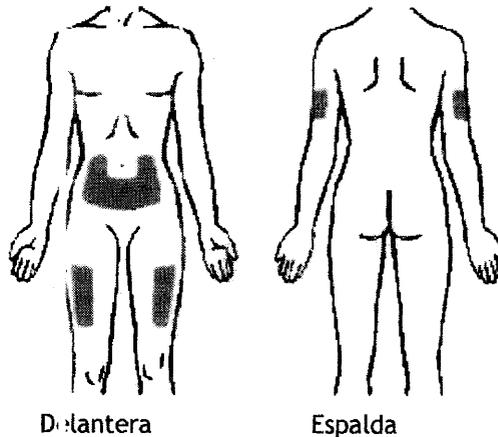
1. Los tres sitios recomendados para la aplicación de la inyección de Enbrel con la jeringa prellenada son: (1) la parte central y delantera de los muslos; (2) el abdomen, excepto la zona de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) la parte superior externa del brazo. Si se va a aplicar la inyección usted mismo,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

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v \_autoinyector

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

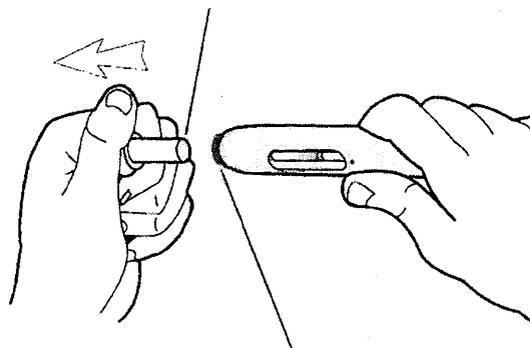


2. Cada nueva inyección debe aplicarse a una distancia de por lo menos 3 cm de la inyección anterior. No se aplique la inyección en zonas doloridas, con moretones o durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías. (Puede resultarle conveniente anotar los lugares en donde se aplicó las inyecciones anteriores).
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 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. La aguja permanecerá protegida dentro del autoinyector hasta que se active. No utilice el autoinyector si se cae sin la tapa de la aguja.
4. La inyección puede resultar más fácil y cómoda pellizcando ligeramente la piel que rodea el sitio de la inyección con los dedos pulgar e índice de la mano libre

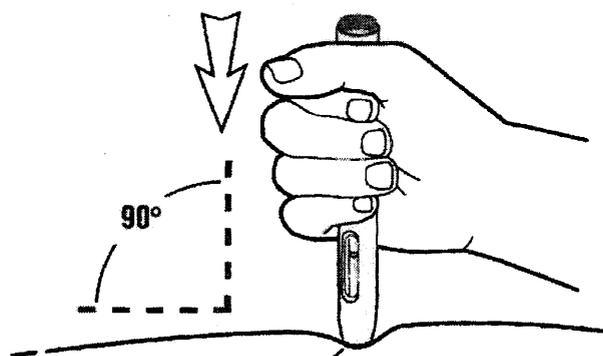
Diagrama 3  
Capuchón blanco de la aguja



Protector violeta de seguridad de la aguja

5. Mantenga el autoinyector en ángulo recto (90°) al sitio de la inyección. Presione el extremo abierto del autoinyector firmemente contra la piel, de forma que el protector de seguridad de la aguja se introduzca por completo dentro del autoinyector. Se observará un leve hundimiento de la piel (ver Diagrama 4). El autoinyector solo puede activarse cuando el revestimiento de la aguja está introducido por completo dentro del autoinyector.

Diagrama 4



El protector de seguridad de la aguja desaparece dentro del autoinyector

6. Mientras empuja el autoinyector firmemente contra la piel para asegurarse que la protección de seguridad de la aguja se ha introducido por completo dentro del autoinyector, presione con su dedo pulgar el centro del botón verde situado en la parte de arriba del autoinyector para comenzar la administración de la inyección (ver Diagrama 5). Al presionar el centro del botón, oír un clic. Continúe empujando 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** - Si no consigue comenzar la inyección tal como se describe, presione el autoinyector de manera más firme contra la piel y, a continuación, presione de nuevo el botón verde.

Diagrama 5

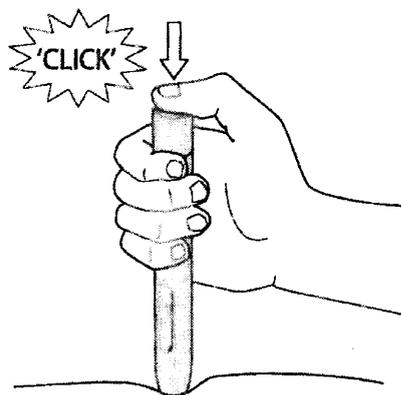


PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v\_ \_autoinyector

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT

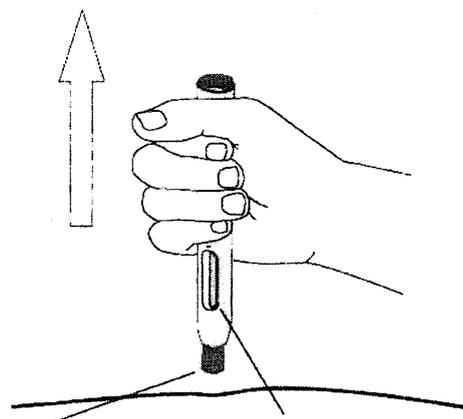
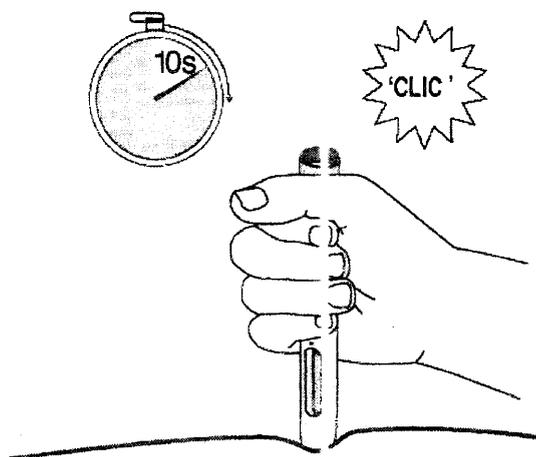
# ORIGINAL



7. 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

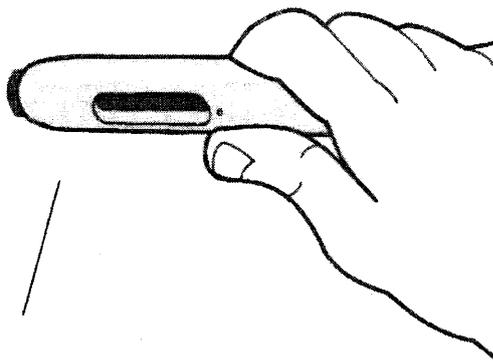
Diagrama 7



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

La ventanilla de inspección se habrá tornado violeta

8. 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.



La ventana de inspección se habrá puesto violeta

9. 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**

1. El autoinyector debe utilizarse una sola vez - nunca vuelva a utilizarlo. Descarte el autoinyector utilizado según las instrucciones de su médico, enfermera o farmacéutico. No intente volver a colocar la tapa en el autoinyector.

*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: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle, Dublin, Irlanda

Acondicionado por: Wyeth Pharmaceuticals, Inglaterra

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

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

**En Uruguay:**

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. - Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 - Montevideo.

DT: QF Laura Conti. En caso de intoxicación, comunicarse con el CIAT Tel 1722. Venta bajo receta profesional

Fecha última revisión: -----

LPD: 25/Feb/2019

LLD\_Arg\_EuSpc\_25Feb2019\_v1\_autoinyector

PIZIER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-56854797-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO ENBREL

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 103 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.07 14:15:31 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.07 14:15:33 -0300'