

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Enbrel 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, producida por tecnología del ADN recombinante en un sistema 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 (RTNF2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH₂ y CH₃, pero no la región CH₁ de la IgG1. Etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La potencia se determina midiendo la capacidad de etanercept para neutralizar la inhibición del crecimiento de las células A375 mediado por el TNF α . La actividad específica de etanercept es 1.7 x 10⁶ unidades/mg.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

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

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 insuficiente. 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 rayos-X, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondilitis anquilosante

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

Psoriasis en placa

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Enbrel debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide o psoriasis.

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

En la sección 7, “Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Enbrel”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido.

Adultos (18-64 años)

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

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.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Enbrel es de 25 mg administrados dos veces 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. El tratamiento con Enbrel debe continuar hasta conseguir la remisión, 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 una repetición del tratamiento con Enbrel está indicada, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana.

Pacientes ancianos (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

Infecciones

Se ha informado de sepsis e infecciones graves (con muerte, peligro de muerte o que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos), con el uso de Enbrel (ver sección 4.8). Muchos de estos acontecimientos graves han ocurrido en pacientes con enfermedades subyacentes, que además de su artritis reumatoide, pudieran predisponerles a infecciones. Debería realizarse un seguimiento estrecho de aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección mientras se están sometiendo al tratamiento con Enbrel. **Debería suspenderse la administración de Enbrel si un paciente desarrolla una infección grave.** Los médicos deberán 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.

Tratamiento concomitante de Enbrel y 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 las secciones 4.5 y 4.8).

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 debería interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que las terapias anti-TNF, incluyendo Enbrel, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En el periodo de post-comercialización, se han recibido informes sobre neoplasias (incluyendo linfoma, cáncer de mama y pulmón), (ver sección 4.8). En un estudio con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Enbrel, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

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 o infecciones crónicas no han sido evaluadas.

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 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 anticuerpos

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

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Enbrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Enbrel los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser advertidos de que si aparecen 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 informarlo 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 del SNC

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes adultos tratados con Enbrel (ver sección 4.8). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Enbrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Enbrel a pacientes con enfermedad del SNC desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de Enbrel y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Enbrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los 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 sección 5.2), en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia 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. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Enbrel en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de unos de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ensayos 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 sección 4.4.

En un ensayo clínico con pacientes adultos que recibieron dosis establecidas de sulfasalazina, a las que se les añadió Enbrel, los pacientes que recibieron la combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con sólo Enbrel o sulfasalazina. Se desconoce el significado clínico de esta interacción.

Tratamiento concomitante de Enbrel y anakinra

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

No hay estudios de Enbrel en mujeres embarazadas. Durante el desarrollo, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en ratas y conejos en los que no se observó evidencia de daño fetal o en la rata neonatal debido a Etanercept. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad peri- y postnatal de etanercept y de los efectos del etanercept en la fertilidad y desarrollo general de la reproducción. Por tanto, no se recomienda el uso de Enbrel en mujeres embarazadas, y las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedarse embarazadas durante la terapia con Enbrel.

Uso durante la lactancia

No se conoce si etanercept se excreta en la leche humana. Después de la administración subcutánea a ratas lactantes, etanercept se excretó a través de la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que las inmunoglobulinas, como muchos otros fármacos, pueden ser excretadas en la leche humana, debería decidirse si dejar la lactancia o suspender el tratamiento con Enbrel durante la misma.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Reacciones adversas en adultos

Enbrel se ha estudiado en 2.680 pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos abiertos y a doble ciego. Estos ensayos incluyen 2 estudios con placebo controlados (349 pacientes que recibieron Enbrel y 152 pacientes que recibieron placebo), y 2 ensayos controlados, un ensayo activo controlado en el que se comparan Enbrel y metotrexato (415 pacientes que recibieron Enbrel y 217 pacientes que recibieron metotrexato) y otro ensayo controlado comparando Enbrel (223 pacientes), metotrexato (228 pacientes) y Enbrel en combinación con metotrexato (231 pacientes). La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue la misma en los dos grupos de tratamiento, Enbrel y placebo; en el primer ensayo activo controlado con metotrexato, la tasa de abandonos fue significativamente más alta para metotrexato (10%) que para Enbrel (5%). En el segundo ensayo controlado, la proporción de discontinuación por acontecimientos adversos, después de 2 años de tratamiento, fue similar entre los tres grupos de tratamiento, Enbrel (16%), metotrexato (21%) y Enbrel en combinación con metotrexato (17%). Adicionalmente, Enbrel ha sido estudiado en 240 pacientes con artritis psoriásica que participaron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, así como en un estudio de extensión abierto. Quinientos ocho (508) pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con Enbrel en cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo. Enbrel también ha sido estudiado en 1.084 pacientes con psoriasis en placa hasta 6 meses en 3 estudios doble ciego controlados con placebo.

En ensayos clínicos doble ciego, en los que se comparaba Enbrel frente a placebo, las reacciones en el lugar de inyección fueron los acontecimientos adversos más frecuentes entre los pacientes tratados con Enbrel. Entre los pacientes con artritis reumatoide tratados en ensayos con placebo controlados, la frecuencia de los acontecimientos adversos graves producidos fue del 4% en 349 pacientes tratados con Enbrel en comparación con el 5% en 152 pacientes tratados con placebo. En el ensayo activo controlado con metotrexato, la frecuencia de los acontecimientos adversos graves producidos fue del 6% en 415 pacientes tratados con Enbrel en comparación con el 8% en 217 pacientes tratados con metotrexato. En el segundo ensayo controlado la tasa de acontecimientos adversos graves, después de 2 años de tratamiento, fue similar entre los tres grupos de tratamiento (Enbrel 16%, metotrexato 15% y Enbrel en combinación con metotrexato 17%). Entre los pacientes con psoriasis en placa tratados en los ensayos controlados con placebo, la frecuencia de efectos adversos graves fué de aproximadamente un 1% de 933 pacientes tratados con Enbrel en comparación con un 1% de 414 pacientes tratados con placebo.

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

En la clasificación por órganos, las reacciones adversas están enumeradas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (> 1/100, <1/10); poco frecuentes(>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infecciones (incluyendo infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, cistitis, infecciones en la piel)*

Poco frecuentes: Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis)*

Raras: Tuberculosis

Alteraciones hematológicas o linfáticas:

Poco frecuentes: Trombocitopenia

Raras: Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia*

Muy raras: Anemia aplásica*

Trastornos del sistema inmune:

- Frecuentes: Reacciones alérgicas (ver trastornos del tejido subcutáneo y de la piel), formación de autoanticuerpos*
- Raros: Reacciones anafilácticas/alérgicas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo)

Trastornos del sistema nervioso:

- Raros: Convulsiones
Cuadros desmielinizantes del SNC sugestivos de esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4)

Trastornos hepatobiliares:

- Raros: Elevación de los niveles de enzimas hepáticas

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Frecuentes: Prurito
Poco frecuentes: Angioedema, urticaria, erupción
Raros: Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

- Raros: Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome lupus-like

Trastornos generales y en el lugar de inyección:

- Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma superficial, eritema, picor, dolor, edema)*

- Frecuentes: Fiebre

Trastornos cardíacos:

Ha habido informes relativos a empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4).

* Ver la información adicional que figura a continuación.

Información adicional

Reacciones adversas graves notificadas en los ensayos clínicos

Entre los pacientes en los ensayos controlados con placebo, activos controlados y abiertos de Enbrel, las reacciones adversas graves incluyeron neoplasias (ver más adelante), asma, infecciones (ver más adelante), cardiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, dolor torácico, síncope, isquemia cerebral, hipertensión, hipotensión, colecistitis, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, bursitis, confusión, depresión, disnea, cicatrización anormal, insuficiencia renal, cálculos renales, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, glomerulonefropatía membranosa, polimiositis, tromboflebitis, daño hepático, leucopenia, parestia, parestesia, vértigo, alveolitis alérgica, angioedema, escleritis, fracturas óseas, linfadenopatía, colitis ulcerosa, obstrucción intestinal, eosinofilia, hematuria y sarcoidosis.

Neoplasias

Se observaron ciento veintinueve neoplasias de nueva aparición y de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel en ensayos clínicos de hasta 6 años aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el estudio controlado de 2 años. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los

estudios clínicos de aproximadamente 2 años de duración que se llevaron a cabo implicando a 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. Se registraron 23 neoplasias en los pacientes con psoriasis en placa tratados con Enbrel en los estudios de 15 meses de duración doble ciego y abiertos en los que se incluyeron 1.261 pacientes tratados con Enbrel.

Hubo un total de 15 casos de linfomas notificados en 5.966 pacientes tratados con Enbrel en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis.

En el periodo post-comercialización, se han recibido informes sobre neoplasias (incluyendo linfoma, cancer de mama y pulmón) (ver sección 4.4).

Reacciones en el sitio de inyección

Los pacientes con enfermedades reumáticas tratados con Enbrel, en comparación con el placebo, tuvieron una incidencia de reacciones en el sitio de inyección significativamente mayor (36% versus 9%). Las reacciones en el sitio de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. No se administró tratamiento alguno para la mayoría de las reacciones en el sitio de inyección en los grupos de tratamiento con Enbrel y la mayoría de los pacientes a los que se les administró el tratamiento recibieron preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones en el sitio de inyección de recuerdo caracterizadas por una reacción en la piel en el sitio de inyección más reciente junto con la aparición simultánea de reacciones en sitios de inyección previos. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no recurrieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados de pacientes con psoriasis en placa, aproximadamente el 14% de los pacientes tratados con Enbrel desarrollaron reacciones en el sitio de inyección comparados con el 6% de los pacientes tratados con placebo durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Infecciones

En ensayos clínicos en procesos reumáticos, las infecciones más frecuentemente notificadas en pacientes que recibieron Enbrel o placebo fueron infecciones de las vías respiratorias altas (“resfriados”) y sinusitis. En ensayos controlados con placebo, la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue del 17% en el grupo placebo y del 22% en el grupo tratado con Enbrel. En los pacientes con artritis reumatoide que participaron en los ensayos placebo controlados, hubo 0,68 acontecimientos por paciente y año en el grupo placebo y 0,82 acontecimientos por paciente y por año en el grupo tratado con Enbrel. En ensayos controlados con placebo que evaluaban Enbrel, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (muerte, peligro de muerte o que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos). Entre los 2.680 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel durante un período de tiempo de hasta 48 meses, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel en combinación con metotrexato en el estudio controlado de 2 años, se observaron 186 infecciones graves. Estas infecciones graves 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 de 2 años, 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 de la tasa de infecciones.

En los ensayos controlados con placebo de artritis psoriásica y en los ensayos de psoriasis en placa, no hubo diferencias en las tasas de infección entre pacientes tratados con Enbrel y pacientes tratados con placebo. En los ensayos de artritis psoriásica, doble ciego y abiertos, se notificó un caso de un paciente que presentó una infección grave (neumonía). En los ensayos doble ciego y abiertos de psoriasis en placa de 15 meses de duración, se experimentaron infecciones graves en los pacientes tratados con Enbrel incluyendo celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis y abscesos.

Se han comunicado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban trastornos subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, historial de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). Los datos procedentes de un ensayo clínico en sepsis, en pacientes no específicamente con artritis reumatoide, sugieren que el tratamiento con Enbrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados en cuanto a anticuerpos antinucleares (ANA), el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los tratados con Enbrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble filamento fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Enbrel en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Enbrel en comparación con ninguno de los pacientes 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 raros informes de pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros anticuerpos junto a un síndrome lupus-like o a erupciones compatibles, clínicamente y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Ha habido informes postcomercialización de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron consecuencias fatales (ver sección 4.4).

Evaluaciones de laboratorio

En base a los resultados de los estudios clínicos, normalmente no fueron necesarias evaluaciones de laboratorio especiales adicionales al cuidadoso control médico y supervisión de los pacientes.

Tratamiento concomitante de Enbrel y anakinra

En los estudios clínicos, se observó que los pacientes adultos que recibieron un tratamiento concomitante con Enbrel y anakinra presentaron 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 $< 1000 \text{ mm}^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos.
Código ATC: L04AA11

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

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

Mecanismo de acción

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

Ensayos clínicos

Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoide, 1 estudio en pacientes adultos con artritis psoriásica, 1 estudio en pacientes adultos con espondilitis anquilosante y 3 estudios en pacientes adultos con psoriasis en placa.

Pacientes adultos con artritis reumatoide

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

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

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

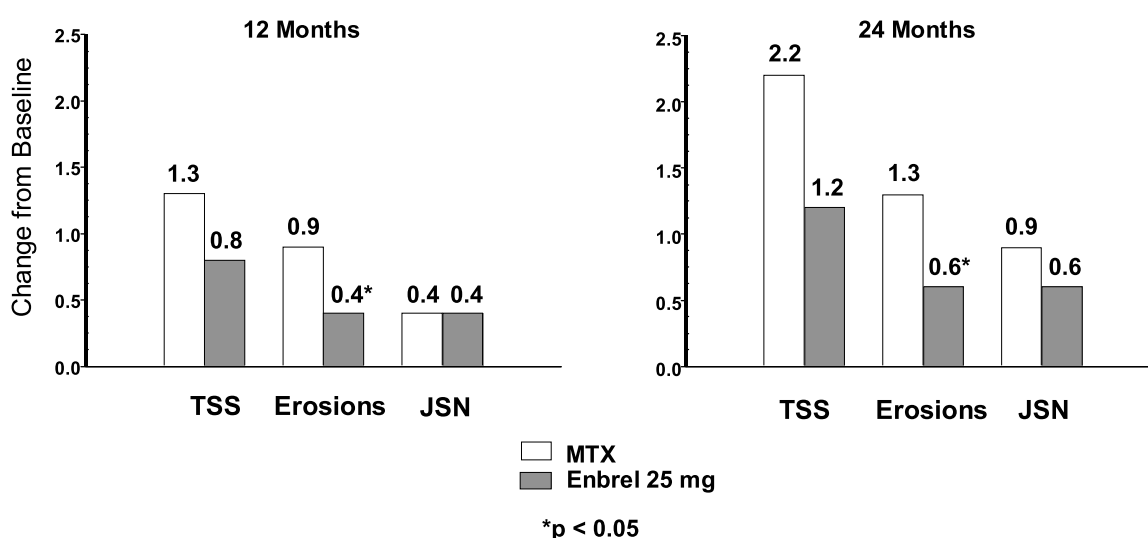
artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con Enbrel a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

Después de la interrupción de Enbrel, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con Enbrel después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron Enbrel sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de los estudios abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuadas de hasta 48 meses en los ensayos abiertos de extensión del tratamiento cuando los pacientes recibieron Enbrel sin interrupción. No se dispone de experiencia a largo plazo.

La eficacia de Enbrel se comparó con el metotrexato en un ensayo, randomizado, activo y controlado, con evaluaciones radiográficas ciegas como objetivo primario en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (de duración menor de 3 años), que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato. Se administraron subcutáneamente dos veces por semana durante 24 meses dosis de 10 ó 25 mg de Enbrel. Las dosis de metotrexato se escalonaron desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, continuándose hasta los 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas conseguida con 25 mg de Enbrel fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses.. En la línea base, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con Enbrel 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44% aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menores de 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del estudio.

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

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL FRENTE A METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE < 3 AÑOS DE DURACIÓN



En otro estudio controlado doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con Enbrel solo (25 mg dos veces por semana), metotrexato solo (7,5 a 20 mg semanalmente, dosis media 20 mg), o la

combinación de Enbrel y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARMES) distinto del metotrexato.

Los pacientes en el grupo de Enbrel en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 significativamente mayores y mejora de las escalas DAS y HAQ a las 24 y a las 52 semanas que los pacientes de cualquiera de los grupos de terapia individual (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, se observaron también 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 FRENTE A METOTREXATO FRENTE A ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN

Variable	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel+Metotrexato (n = 231)
Respuestas ACR^a			
ACR20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Marcador basal ^b	5,5	5,7	5,5
Marcador semana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisión ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Basal	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Los pacientes que no completaron los 12 meses en el estudio fueron considerados como pacientes que no respondían al tratamiento.

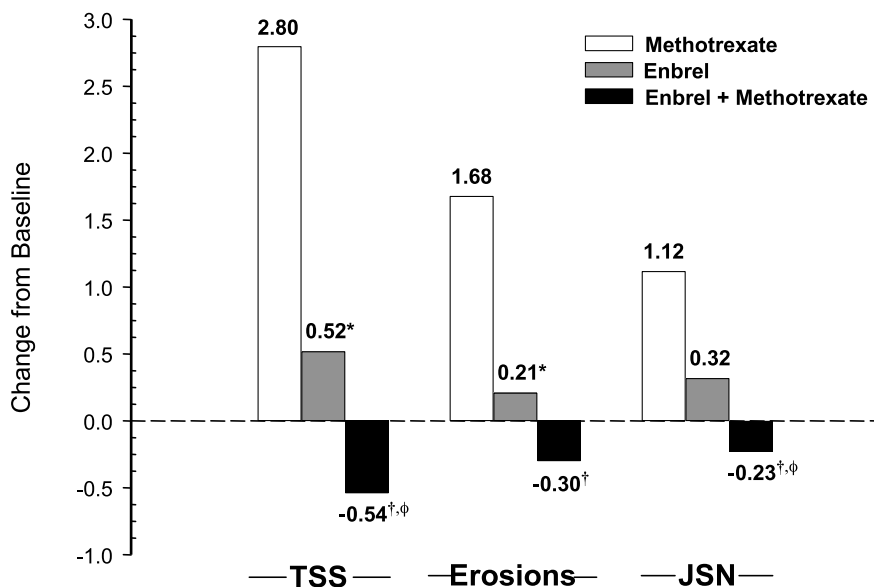
b: Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son medias

c: La remisión se define como DAS < 1,6

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

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

PROGRESION RADIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE ENBREL vs METOTREXATO vs ENBREL EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON AR DE 6 MESES A 20 AÑOS DE DURACIÓN (RESULTADOS A LOS 12 MESES)



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

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

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 (cambio TSS $\leq 0,5$) a los 24 meses era mayor en los grupos de Enbrel en combinación con metotrexato, comparados con los grupos de Enbrel solo y de metotrexato solo (62%, 50% y 36%, respectivamente; $p < 0,05$). La diferencia entre los grupos de Enbrel solo y de metotrexato solo también fue significativa ($p < 0,05$). Las tasas de ausencia de progresión, entre los pacientes del estudio que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento, fueron de un 78%, 70% y 61%, respectivamente.

Se evaluó la seguridad y efectividad de 50 mg de Enbrel (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administradas una vez a la semana en un estudio doble ciego controlado con placebo con 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este estudio, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de Enbrel una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de Enbrel dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y efectividad de los dos regímenes de tratamiento de Enbrel fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes. Una inyección única de 50 mg/ml de etanercept resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

Adultos con artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia de Enbrel en un estudio placebo controlado, doble ciego, randomizado con 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (3 o más articulaciones hinchadas y 3 o más articulaciones sensibles) en al menos una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (DIP), (2) artritis poliarticular

(ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) espondilitis como anquilosis. Los pacientes también tenían placas psoriásicas con una lesión cualificada \geq a 2 cm de diámetro. Los pacientes habían sido tratados previamente con AINES (86%), FARMES (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes que en ese momento se estaban tratando con metotrexato (estables durante 2 o más meses) pudieron continuar a una dosis estable igual o inferior a 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis SC de 25 mg de Enbrel (en base a los resultados de estudios en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el estudio doble ciego, los pacientes pudieron participar en un estudio de extensión, abierto, a largo plazo, durante un periodo máximo de 2 años.

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

**RESPUESTAS DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA
EN ENSAYO PLACEBO CONTROLADO**

	Porcentaje de pacientes	
	Placebo (n=104)	Enbrel ^a (n=101)
<u>ACR 20</u>		
Mes 3	15	59 ^b
Mes 6	13	50 ^b
<u>ACR 50</u>		
Mes 3	4	38 ^b
Mes 6	4	37 ^b
<u>ACR 70</u>		
Mes 3	0	11 ^b
Mes 6	1	9 ^c
<u>PsARC</u>		
Mes 3	31	72 ^b
Mes 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC dos veces a la semana.

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

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. Placebo

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

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

ALTERACIÓN ANUAL MEDIA (SE), OBTENIDA A PARTIR DEL VALOR INICIAL, SEGÚN LA PUNTUACIÓN TOTAL DE SHARP

	Placebo	Etanercept
Periodo	(n = 104)	(n = 101)
Mes 12	1,00 (0,29)	0,03 (0,09) ^a

SE = error estándar.

a. $p = 0,0001$.

Durante el tratamiento con Enbrel se produjo, a lo largo del periodo doble ciego, una mejora de la función física, manteniéndose dicho beneficio durante el periodo máximo de exposición a largo plazo de hasta 2 años.

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

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

Adultos con espondilitis anquilosante

Se evaluó la eficacia de Enbrel en la espondilitis anquilosante en 3 estudios doble ciego, aleatorizados, en los que se comparó la administración de 25 mg de Enbrel dos veces a la semana con la administración de placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 203 fueron tratados con Enbrel. El mayor de estos estudios (n = 277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los marcadores de la escala analógica visual (EAV) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; la media de la escala analógica visual para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI). Los pacientes que recibieron FARMES, AINES o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el estudio pacientes con anquilosis

completa de la columna. Se administraron subcutáneamente dosis de 25 mg de Enbrel (en base a los hallazgos de los estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La determinación primaria de eficacia (ASAS 20) supuso una mejora $\geq 20\%$ en al menos 3 de los 4 parámetros (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) y en ausencia de deterioro del parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y ASAS 70 utilizaron los mismos criterios con mejoras del 50% y del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con Enbrel resultó en mejoras significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las dos semanas de iniciar la terapia.

RESPUESTAS DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UN ENSAYO CONTROLADO CON PLACEBO

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

^a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo

^b: P = 0,002, Enbrel vs. Placebo

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

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

En un cuarto estudio, fueron evaluadas la seguridad y la eficacia de Enbrel 50 mg (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg), administrado una vez a la semana frente a Enbrel 25 mg administrado dos veces a la semana en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 356 pacientes que padecían

espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y de eficacia de los regímenes de 50 mg una vez a la semana y de 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

Adultos con psoriasis en placas

Se recomienda el uso de Enbrel para pacientes tal como se ha definido en la sección 4.1. Pacientes que “presentan fracaso a la respuesta a” en la población diana viene definido por una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y para aquellos que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta con al menos cada una de las 3 terapias sistémicas principales disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de Enbrel frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otras terapias sistémicas) en estudios que comparen directamente Enbrel con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de Enbrel en 3 estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo. El criterio de valoración de eficacia primaria en los 3 estudios fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que consiguieron un PASI 75 (esto es, al menos un 75% de mejoría en el área de psoriasis y un marcador del índice de gravedad desde la visita basal) a las 12 semanas.

El estudio 1 fue un estudio Fase 2 en pacientes con psoriasis en placa estable activa pero clínicamente controlada en los que la superficie corporal afectada era igual o superior al 10% con 18 o más años de edad. Se randomizaron ciento doce pacientes (112) que recibieron una dosis de 25 mg de Enbrel (n = 57) o placebo (n = 55) dos veces a la semana durante 24 semanas.

El estudio 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placa crónica utilizando los mismos criterios de inclusión que el estudio 1 con la adición de un área de psoriasis mínima y un índice de gravedad (PASI) de 10 en la visita de reclutamiento. Se administró Enbrel a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de Enbrel antes mencionadas. Después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con Enbrel (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento activos continuaron hasta la semana 24 con la dosis con la que inicialmente fueron randomizados.

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

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

RESPUESTAS DE PACIENTES CON PSORIASIS EN LOS ESTUDIOS 2 Y 3

ESTUDIO 2						ESTUDIO 3		
						Enbrel		
						25 mg	50 mg	
	Placebo	25 mg Bisemanales		50 mg Bisemanales		Placebo	Bisema- nales	Bisema- nales
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196
Respuesta	Sem 12	Sem 12	Sem 24 ^a	Sem 12	Sem 24 ^a	Sem 12	Sem 12	Sem 12
PASI 50 (%)	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75 (%)	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , aclaramiento o casi aclaramiento (%)	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p ≤ 0,0001 comparado con placebo

a. No se realizaron comparaciones estadísticas con placebo en la semana 24 del estudio 2 porque el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg de Enbrel bisemanales desde la semana 13 a la semana 24.

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

Entre los pacientes con psoriasis en placa que recibieron Enbrel, se obtuvieron claras respuestas significativas relativas al placebo en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de terapia.

El estudio 2 tuvo también un periodo de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Se observaron los pacientes fuera de tratamiento en cuanto a la posibilidad de recurrencia (PASI ≥ 150% desde la visita basal) y en cuanto al tiempo de recaída (definido como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita basal y la semana 24). Durante el periodo de retirada volvieron gradualmente los síntomas de psoriasis con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observó ningún efecto adverso grave relativo a la psoriasis ni ningún signo de recurrencia de la enfermedad. Hubo alguna evidencia que permite avalar un beneficio de la repetición del tratamiento con Enbrel en pacientes que inicialmente respondían al tratamiento.

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

Anticuerpos frente a Enbrel

En 4 de 96 pacientes adultos con artritis reumatoide que habían recibido dosis de Enbrel de 25 mg dos veces a la semana durante 3 meses en un ensayo controlado frente a placebo, se detectaron anticuerpos frente a Enbrel, todos ellos no neutralizantes. En el ensayo activo y controlado, 11 (2,8%) de los 400 pacientes tratados con etanercept obtuvieron al menos un resultado positivo, pero ninguno de estos pacientes tuvo una prueba positiva de anticuerpos neutralizantes. De 98 pacientes con artritis psoriásica que fueron evaluados, ninguno desarrolló anticuerpos a Enbrel a las 24 semanas. Entre los

480 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con Enbrel, 5 desarrollaron anticuerpos a Enbrel, aunque ninguno de ellos era neutralizante. En los estudios doble ciego de hasta 6 meses de duración en la psoriasis en placa, alrededor del 1% de los 1.084 pacientes desarrolló anticuerpos a Enbrel, ninguno de ellos neutralizante.

Aunque, la experiencia no excluye la posibilidad de que pueda ocurrir un efecto de relevancia clínica, no se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o acontecimientos adversos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los valores séricos de etanercept se determinaron por un método ELISA, este método puede detectar productos de degradación reactivos a ELISA así como el compuesto padre.

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones plato 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 $1,65 \pm 0,66 \mu\text{mg/ml}$, y el área bajo la curva (ABC) fue de $235 \pm 96,6 \mu\text{mg} \cdot \text{h/ml}$. La proporcionalidad de la dosis no se ha evaluado específicamente, pero aparentemente en el rango de dosis, no existe una saturación del aclaramiento.

Para describir la curva concentración - tiempo del etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución del etanercept es 7,6 l, mientras que el volumen de distribución en el plató es de 10,4 l. El etanercept se elimina lentamente del organismo. La vida media es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 l/h, algo inferior que el valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos. De forma adicional, la farmacocinética de Enbrel en pacientes con artritis reumatoide y en pacientes con psoriasis en placa es similar.

Alcanzado el plató, esto es, C_{max} (2,4 mg/l vs 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l vs 1,4 mg/l) y área bajo la curva AUC (297 mgh/l vs 316 mgh/l), la media de los perfiles de concentración sérica fueron comparables en pacientes con artritis reumatoide tratados con 50 mg de etanercept una vez a la semana (n=21) y 25 mg de etanercept 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 AUCs de etanercept en estado de equilibrio fueron $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ y $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, en el caso de Enbrel 50 mg administrado una vez a la semana (N=154) y en el caso de Enbrel 25 mg administrado dos veces a la semana (N=148), respectivamente.

Aunque después de la administración de etanercept marcado radiactivamente a pacientes y voluntarios sanos, hay eliminación de radiactividad en orina, en pacientes con insuficiencia renal o hepática aguda, no se observó aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de alteración renal y hepática no requerirá un cambio en la dosificación. Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

El metotrexato no produce efecto sobre la farmacocinética de etanercept. El efecto de Enbrel sobre la farmacocinética humana del metotrexato, no ha sido investigado.

Pacientes ancianos

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con Enbrel, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llegó a la conclusión de que Enbrel no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizante 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 ó 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 (AUC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:
Manitol
Sacarosa
Trometamol.

Disolvente:
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

3 años.

Después de la reconstitución, se recomienda el uso inmediato. Se ha demostrado una estabilidad física y química de 48 horas entre 2°C - 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, será responsabilidad del usuario el tiempo de almacenaje, el cual no debería ser superior a 6 horas entre 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio transparente (4 ml, vidrio tipo I) con tapones de goma, cápsulas de aluminio y cápsulas “flip-off” de plástico. Enbrel se presenta con jeringas precargadas que contienen agua para inyección. Las jeringas son de vidrio tipo I. Cada envase contiene 2, 4 ó 12 viales de Enbrel con 2, 4 ó 12 jeringas precargadas con disolvente, 2, 4 ó 12 agujas, 2, 4 ó 12 adaptadores del vial y 4, 8, ó 24 torundas con alcohol.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Instrucciones de uso y manipulación

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

En la sección 7, “Instrucciones para la preparación y administración de una inyección de Enbrel”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la preparación y administración del vial de Enbrel reconstituido.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/126/009
EU/1/99/126/010
EU/1/99/126/011

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

Fecha de la primera autorización: 3 de febrero de 2000
Fecha de la última revalidación: 3 de febrero de 2005

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

18 de enero de 2007

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.eu.int/>.