

Enerceptan® Etanercept

25 mg/0,5 ml.
50 mg/1,0 ml.

Solución inyectable en jeringa prellenada. Vía subcutánea.

venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada jeringa prellenada de Enerceptan® 25 mg contiene: Etanercept 25 mg y excipientes: Sacarosa, Cloruro de sodio, Clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml. Cada jeringa prellenada de Enerceptan® 50 mg contiene: Etanercept 50 mg y excipientes: Sacarosa, Cloruro de sodio, Clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico, Agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa prellenada. Vía de administración subcutánea.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

El etanercept es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa utilizado en:

Artritis reumatoide

Etanercept, 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 inadecuada.

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

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

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide 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.

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.

Espondiloartritis axial. Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos de inflamación que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave 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 placas

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

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas.

Artritis reumatoide

25 mg 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.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada 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 período de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada 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 período 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 debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un período máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento 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.

Tratamiento concomitante con anakinra

Se advierte la aparición de infecciones serias y de neutropenia en paciente que combinan la terapia de etanercept con anakinra. No es recomendable esta asociación.

Tratamiento concomitante con abatacept

Se advierte la aparición de algunos efectos adversos graves en la utilización concomitante de etanercept y abatacept. No es recomendable esta asociación.

Reacciones alérgicas

Se advierte la aparición de reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept (incluyendo angioedema y urticaria). Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Enerceptan® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo etanercept, 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. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con etanercept y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el período de post comercialización. En el período post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

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

Si está indicada una repetición del tratamiento, 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.

En general, Enerceptan® no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea en muslo, abdomen o brazo. No aplicar en el mismo lugar cada inyección.

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 Enerceptan®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y leishiosis con el uso de etanercept. Estas infecciones se deben a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con etanercept. Debe suspenderse la administración de etanercept si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de etanercept en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes.

Tuberculosis

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva antes de empezar el tratamiento con Enerceptan®. No se debe iniciar la terapia con Enerceptan® 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 Enerceptan®, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio de la terapia con Enerceptan® debe ser considerado cuidadosamente. Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen

signos o síntomas que sugieren tuberculosis (por ejemplo, los persistentes, pérdida de peso, fiebre) durante o después del tratamiento con Enerceptan®.

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 TNF, incluyendo etanercept. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Enerceptan®. 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. Se debe monitorizar a los pacientes previamente infectados por el VHB durante todo el tratamiento y durante varias semanas después de finalizarlo. En los pacientes que desarrollan una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Enerceptan® 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 etanercept. Se debe utilizar etanercept con precaución en pacientes con historia de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

Se advierte la aparición de infecciones serias y de neutropenia en paciente que combinan la terapia de etanercept con anakinra. No es recomendable esta asociación.

Tratamiento concomitante con abatacept

Se advierte la aparición de algunos efectos adversos graves en la utilización concomitante de etanercept y abatacept. No es recomendable esta asociación.

Reacciones alérgicas

Se advierte la aparición de reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept (incluyendo angioedema y urticaria). Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Enerceptan® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo etanercept, 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.

Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con etanercept y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cáncer de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el período de post comercialización. En el período post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

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

Si está indicada una repetición del tratamiento, 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.

En general, Enerceptan® no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea en muslo, abdomen o brazo. No aplicar en el mismo lugar cada inyección.

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 Enerceptan®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y leishiosis con el uso de etanercept. Estas infecciones se deben a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con etanercept. Debe suspenderse la administración de etanercept si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de etanercept en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes.

Tuberculosis

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva antes de empezar el tratamiento con Enerceptan®. No se debe iniciar la terapia con Enerceptan® 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 Enerceptan®, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio, debe ser considerado cuidadosamente. Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen

signos o síntomas que sugieren tuberculosis (por ejemplo, los persistentes, pérdida de peso, fiebre) durante o después del tratamiento con Enerceptan®.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos, 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 (ICC)

fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento. En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con etanercept 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 ensayos 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 reumatoide tratados con etanercept durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, oitis, 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 etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con etanercept 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 etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presenta una infección grave (neumonía). Durante el uso de etanercept 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 etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con etanercept puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada. Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parásitarias (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 ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15 402 sujetos que recibieron etanercept. 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 desenlaces de muerte fueron en pacientes con Pneumocystis pneumoniae, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

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, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (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 etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo Crithidia luciliae (3% de los pacientes tratados con etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumento de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept 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 dismórfico.

Pancitopenia y anemia aplásica: Durante el período post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial: En los ensayos 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 ensayos 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 período post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra: En los ensayos en los que los pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo etanercept.

Enzimas hepáticas aumentadas: En los períodos de doble ciego de los ensayos 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 períodos de doble ciego de los ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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. A continuación, se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales para pacientes pediátricos.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos 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 aseptica que se resolvieron sin secuelas, 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 etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares 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 ensayos con etanercept en pacientes adultos con artritis idiopática juvenil, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. 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 ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil. Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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

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/m² seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m² administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para etanercept. Ante una eventual sobredosis concúrra al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

En Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Centro Nacional de Intoxicaciones - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777/0800-333-0160 - Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente Inmunosupresor, agente antineoplásico e inmunomodulador - Inhibidor del factor de necrosis tumoral.

Código ATC: L04AB01

El etanercept es una proteína dimérica de fusión compuesta por receptor p75 para el factor de necrosis tumoral unida a la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. Esta proteína fue obtenida por tecnología de ADN recombinante a partir de cultivo de células de ovario de hámster (CHO).

La porción Fc está compuesta por los dominios CH₂ y CH₃ pero no la CH₁, y la región bisagra.

El etanercept contiene 934 aminoácidos y pesa 150 kDa aproximadamente, y tiene una actividad específica de 1,4 x 10⁶ unidades/mg.

La función de esta proteína es unirse al FNT bloqueando la interacción con los receptores de superficie celulares. De esta manera interviene directamente sobre las respuestas inflamatorias e inmunitarias, especialmente en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide, artritis reumatoidea idiopática juvenil, espondilitis anquilosante. El etanercept puede modular las respuestas biológicas controladas por otras moléculas que son inducidas o reguladas por el FNT, como por ejemplo las citokinas, moléculas de adhesión o proteínas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La concentración máxima alcanzada es a las 48 horas después de la administración, y la biodisponibilidad después de aplicación llega al 76%.

La concentración máxima alcanzada luego de una aplicación de 25 mg llegaría hasta

1,65 ± 0,66 µg/ml, y no hay evidencia de saturación del clearance para esta dosis. Se estima que el volumen de distribución para la dosis de 25 mg es de 13,9 ± 9,4 litros.

Tanto la absorción como la eliminación del etanercept del organismo son de manera lenta, teniendo 80 horas de vida media. Para pacientes con estas patologías el clearance de eliminación sería aproximadamente 175 ± 116 ml/h. No está establecida la necesidad de ajustar la dosis para pacientes que sufren de disfunción hepática y reciben etanercept.

Es esperable que una dosis única de 50 mg/ml sea equivalente a dos dosis de 25 mg/ml en forma consecutiva.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En los estudios toxicológicos con etanercept, 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 etanercept 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 etanercept.

Etanercept no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1.000 mg/kg. Etanercept 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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

No se han estudiado incompatibilidades, pero no se recomienda la coadministración con otra medicación.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C) en el embalaje original. No congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en jeringas prellenadas está lista para su uso. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

Importante – Si observa que el autoinyector puede estar dañado o si se ha caído, no lo use y deseche en el descartador de agujas. Use otro autoinyector y consulte con su médico, farmacéutico o enfermero para recibir instrucciones.

4. Coloque el autoinyector en una superficie horizontal estable.

INSTRUCCIONES DE USO

Cómo administrar el producto

Enercept® debe inyectarse por vía subcutánea.

Si es posible, la primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional debidamente capacitado. Puesto que Enercept® se presenta en jeringas prellenadas para su administración subcutánea, usted o un miembro de la familia, o un amigo puede administrarle el medicamento en forma segura en su domicilio.

Para la administración de Enercept® lea atentamente las siguientes instrucciones:

Administración subcutánea (bajo la piel)

JERINGA PRELENADA SIN AUTOINJECTOR.

1. Lea las instrucciones y aplíquese todos los días a la misma hora Enercept®. 2. Lávese las manos e higienice la zona donde apoyará los elementos.

3. Reúna los elementos que va a necesitar: envase completo con la jeringa prellenada conteniendo Enercept® + algodón + alcohol + recipiente descartador plástico.

4. Compruebe que la solución resultante es limpia y no contenga partículas.

Nota: No agite la jeringa.

5. Elimine las burbujas de aire que pueda haber en la jeringa mediante golpes suaves sobre la misma mientras la mantiene en posición vertical hacia arriba. Empuje el émbolo suavemente hasta que las burbujas de aire desaparezcan.

6. Inyectese la solución enseguida con la asistencia de su médico o enfermero, o como le hayan indicado realizarlo.

Zonas de aplicación: abdomen, parte delantera del muslo. Evite irritaciones eligiendo una zona diferente para cada aplicación y vaya rotando los sitios de aplicación.

7. Higienice la piel mediante movimientos circulares con una torunda de algodón humedecido en alcohol.

8. Retire el capuchón protector de la jeringa. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.

9. Forme un pliegue de piel en el sitio de inyección tomando la piel firmemente entre el dedo pulgar e índice de una mano. Con la otra mano introduzca la aguja en un ángulo de 45° a 90°.

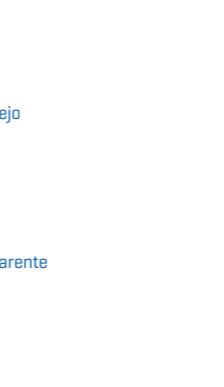
10. Empuje el émbolo suavemente hasta introducir todo el líquido. No inyecte directamente en una vena.

JERINGA PRELENADA CON AUTOINJECTOR.

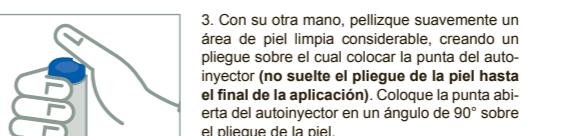
Paso 1: ¿Qué necesita para la administración de la inyección?

1. Un autoinyector pre llenado.
2. Algodón o gasa impregnada con alcohol.
3. Un descartador de agujas para desechar su autoinyector utilizado.

Componentes del autoinyector



3. Con su otra mano, pellizque suavemente un área de piel limpia considerable, creando un pliegue sobre el cual colocar la punta del autoinyector (**no suelte el pliegue de la piel hasta el final de la aplicación**). Coloque la punta abierta del autoinyector en un ángulo de 90° sobre el pliegue de la piel.



Paso 2: Cómo prepararse para la administración de la inyección.

1. Retire el autoinyector de la heladera, espere aproximadamente 15-30 minutos para que la solución en el autoinyector alcance temperatura ambiente.

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