

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

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, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con 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 presentó 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, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de 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 desenlace 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 lucillae* (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 aumentó 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 discoide.

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

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

Tratamiento concomitante con anakinra: En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron 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 periodos 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 periodos 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 aséptica que se resolvió 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 reumatoide, 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 concurrir 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 FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: L04AB01

El etanercept es una proteína dimerica 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 citoquinas, moléculas de adhesión o proteínasas.

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 has-

ta 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/hs. No está establecida la necesidad de ajustar la dosis para pacientes que sufran de disfunción hepática y reciban 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 FARMACEUTICOS

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.

La jeringa y su contenido están preparados para un solo uso. Sólo deben utilizarse soluciones libre de partículas y sin signos visibles de deterioro.

INSTRUCCIONES DE USO

Cómo administrar el producto

Enerceptan® debe inyectarse por vía subcutánea.

Si es posible, la primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional debidamente capacitado. Puesto que Enerceptan® 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 Enerceptan® lea atentamente las siguientes instrucciones:

Administración subcutánea (bajo la piel)

JERINGA PRELLENADA SIN AUTOINYECTOR.

1. Lea las instrucciones y aplíquese todos los días a la misma hora Enerceptan®.
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 Enerceptan® + algodón + alcohol + recipiente descartador plástico.
4. Compruebe que la solución resultante es límpida y no contenga partículas.

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. Inyéctese 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.

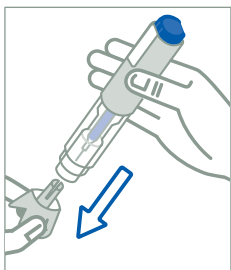
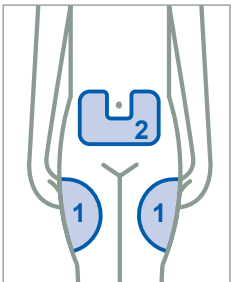
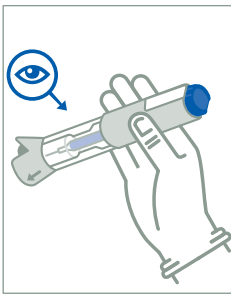
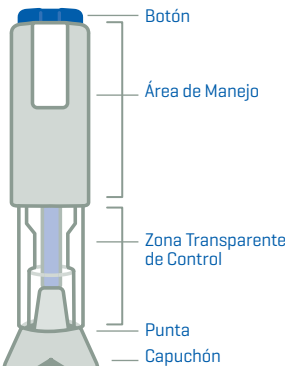
7. Higienice la piel mediante movimientos circulares con una torunda de algodón humedecido en alcohol.
8. Retire el capuchón protector de la jeringa. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.
9. Forme un pliego de piel en el sitio de inyección tomando la piel firmemente entre el 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 PRELLENADA CON AUTOINYECTOR.

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

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

Componentes del autoinyector



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.
3. Tome el autoinyector por el área de manejo y verifique que se encuentre en condiciones adecuadas antes de utilizarlo.

Importante – Si observa que el autoinyector puede estar dañado o si se ha caído, no lo use y deséchelo 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.

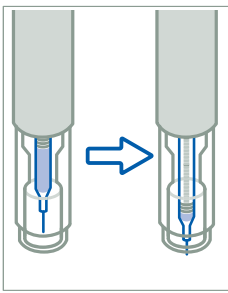
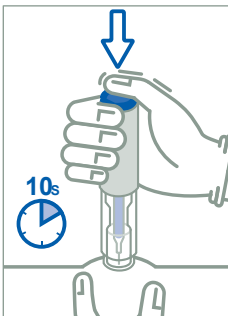
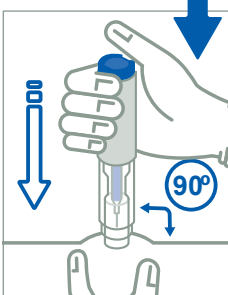
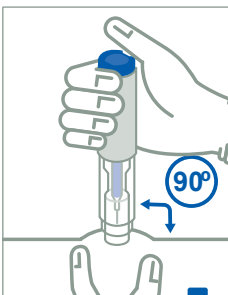
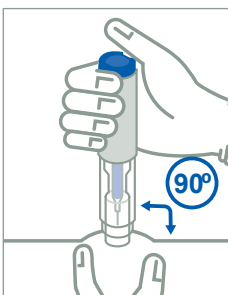
Paso 3: Cómo seleccionar el sitio de inyección.

1. Los sitios recomendados para la aplicación de la inyección son: la parte superior de los muslos (área 1) y el abdomen (área 2) excepto el área alrededor del ombligo.
2. Elija un sitio de inyección diferente para cada inyección. No se aplique la inyección en un área donde la piel esté enrojecida, con moretones o lesiones, o anormal de alguna manera. Bajo indicaciones médicas puede indicarse otro sitio de inyección.

Paso 4: Cómo se aplica la inyección.

1. Limpie la piel en el sitio donde se va a aplicar la inyección con una gasa o algodón impregnado con desinfectante con movimientos circulares y déjelo secar.
2. Tome el autoinyector por el área de manejo. Use su otra mano para retirar el capuchón y desecharlo.

Importante – Retire el capuchón justo antes de aplicarse la inyección.



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.

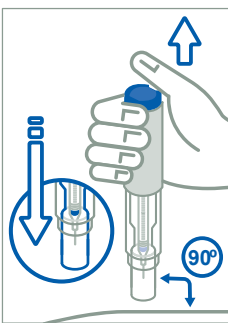
4. Empuje hacia abajo el autoinyector hasta que sienta que se detuvo. Al empujar hasta este punto, el botón se desbloqueará.

5. Mientras sostiene el autoinyector firmemente contra la piel, presione el botón con el pulgar o el índice (escuchará un clic que indica el inicio de la inyección). Mantenga el autoinyector en su lugar, la inyección durará aproximadamente 10 segundos.

Importante – Si la inyección no se activa: suelte el botón, asegúrese de que el autoinyector esté presionado firmemente contra la piel hasta que sienta que el autoinyector se detuvo y presione el botón con más fuerza.

6. Controle la inyección a través de la zona transparente de control para asegurarse de que se inyectó la dosis completa. Cuando el movimiento se detenga, se completó la inyección. Mantenga presionado el autoinyector contra la piel durante unos segundos más.

Importante – No retire el autoinyector de la piel antes de que finalice de la inyección para evitar una inyección incompleta.



Paso 5: Cómo eliminar de forma segura el autoinyector.

• Descarte el autoinyector utilizado en el descartador de agujas según las instrucciones de su médico, enfermero o farmacéutico.

Importante – Mantenga siempre el descartador de agujas fuera de la vista y alcance de los niños.

Importante:

- Mantenga siempre el autoinyector fuera de la vista y alcance de los niños.
- Almacene el autoinyector protegido de la luz solar directa.
- Si alguien se lesiona con la aguja, consulte a su médico.
- Las inyecciones subcutáneas ocasionalmente pueden causar dolor transitorio y/o hematomas leves en el sitio de la inyección.
- **Recuerde, durante el uso “no suelte el pliegue de la piel hasta el final de la aplicación”.**
- Si tiene alguna duda consulte a un médico, enfermero o farmacéutico.
- La solución en autoinyector está lista para su uso. Para un solo uso.

REPORTE ANTE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

Ante sospecha de reacciones adversas puede informar a GEMABIOTECH S.A.U. llamando en forma gratuita al 0-800-888-0009 o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@amegabiotech.com Asimismo, ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Naturaleza y contenido del envase

Jeringa de vidrio tipo I, de 1 ml de capacidad, con aguja de acero inoxidable incluida, que contiene 0,5 ml de solución para ser administrada por vía subcutánea. Jeringa de vidrio tipo I, de 1 ml de capacidad, con aguja de acero inoxidable incluida, que contiene 1 ml de solución para ser administrada por vía subcutánea.

Enerceptan® 25 mg se presenta en un envase con 1, 2, 4 ó 12 jeringas prellenadas. Enerceptan® 50 mg se presenta en un envase con 1, 2, 4 ó 12 jeringas prellenadas. Enerceptan® 50 mg se presenta en un envase con 4 autoinyectores conteniendo cada autoinyector 1 jeringa prellenada de 50 mg.

Condición de expendio

Venta bajo receta archivada

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°:58.792

GEMABIOTECH S.A.U

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, Pcia. Bs. As, CP: B1636AKJ

Directora Técnica: Adriana Carey, Farmacéutica

Elaboración: MR PHARMA S.A. - Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Pcia. Buenos Aires..

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

Última revisión: Mayo 2022