

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ETANERCEPT
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC
Fortaleza:	50 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 jeringa prellenada de vidrio incoloro con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA IMPORTADORA, EXPORTADORA FARMACUBA, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	RELIANCE LIFE SCIENCES PVT. LTD., Navi Mumbai, India Planta 2 Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. Planta 7 Ingrediente farmacéutico activo.
Número de Registro Sanitario:	B-24-023-L04
Fecha de Inscripción:	8 de Mayo de 2024
Composición:	Cada jeringa precargada (1 mL) contiene:
	Etanercept 50 mg Fabricante
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Artritis Reumatoide

ETANERCEPT está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave ETANERCEPT puede iniciarse en combinación con metotrexato (MTX) o usarse solo.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

ETANERCEPT está indicado para reducir los signos y síntomas de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) poliarticular activa de moderada a grave en pacientes de 2 años en adelante.

Artritis psoriásica

ETANERCEPT está indicado para reducir los signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica (APs). ETANERCEPT se puede usar con o sin metotrexato.

Espondiloartritis anquilosante

ETANERCEPT está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa.

Psoriasis en placas

ETANERCEPT está indicado para el tratamiento de pacientes de 4 años o más con psoriasis en placas (PsO) crónica de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a ETANERCEPT, cualquier componente de la formulación, productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. ETANERCEPT no debe administrarse a pacientes con sepsis.

Precauciones:

ETANERCEPT se suministra como una solución transparente, incolora, estéril y sin conservantes para administración subcutánea en jeringas precargadas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Infecciones graves

Los pacientes tratados con ETANERCEPT tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que afecten a varios sistemas y sitios de órganos que pueden conducir a la hospitalización o la muerte. Se han informado infecciones oportunistas debidas a bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas que incluyen aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis con bloqueadores del TNF. Los pacientes se han presentado con frecuencia con enfermedad diseminada en lugar de localizada.

No se debe iniciar el tratamiento con ETANERCEPT en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes con condiciones comórbidas y/o pacientes que toman inmunosupresores concomitantes (como corticosteroides o metotrexato), pueden tener un mayor riesgo de infección. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente, pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis, pacientes con antecedentes de una infección oportunista, pacientes que han residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis o pacientes con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, como diabetes avanzada o mal controlada.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ETANERCEPT. ETANERCEPT debe suspenderse si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con ETANERCEPT debe ser monitoreado de cerca, someterse a un diagnóstico completo y rápido apropiado para un paciente inmunocomprometido y se debe iniciar la terapia antimicrobiana adecuada.

Tuberculosis: Se han observado casos de reactivación de tuberculosis o nuevas infecciones tuberculosas en pacientes que reciben ETANERCEPT, incluidos pacientes que han recibido tratamiento previo para tuberculosis latente o activa. Los datos de ensayos clínicos y estudios

preclínicos sugieren que el riesgo de reactivación de la infección tuberculosa latente es menor con ETANERCEPT que con anticuerpos monoclonales bloqueadores del TNF. No obstante, se han notificado casos posteriores a la comercialización de reactivación de la tuberculosis para los bloqueadores del TNF, incluido ETANERCEPT. Se ha desarrollado tuberculosis en pacientes que dieron negativo para tuberculosis latente antes del inicio de la terapia. Se debe evaluar a los pacientes para detectar

factores de riesgo de tuberculosis y realizar pruebas para detectar infecciones latentes antes de iniciar el tratamiento con ETANERCEPT y periódicamente durante el tratamiento. Las pruebas para la infección tuberculosa latente pueden ser falsamente negativas durante el tratamiento con ETANERCEPT.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección tuberculosa latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. La induración de 5mm o más con la prueba cutánea de la tuberculina debe considerarse un resultado positivo de la prueba al evaluar si es necesario el tratamiento de la tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con ETANERCEPT, incluso en pacientes vacunados previamente con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

También se debe considerar la terapia antituberculosa antes del inicio de ETANERCEPT en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado y para pacientes con una prueba negativa para tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo de tuberculosis. infección. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar en la decisión de si iniciar la terapia antituberculosa es apropiado para un paciente individual.

Se debe considerar seriamente la posibilidad de tuberculosis en pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ETANERCEPT, especialmente en pacientes que han viajado anteriormente o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o que han tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Infecciones fúngicas invasivas: Se han notificado casos de infecciones fúngicas graves ya veces mortales, incluida la histoplasmosis, con bloqueadores del TNF, incluido el ETANERCEPT. Para los pacientes que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Se debe considerar una terapia antimicótica empírica adecuada mientras se realiza un estudio de diagnóstico. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe tomarse en consulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y debe tener en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como el riesgo de terapia antifúngica.

Reacciones neurológicas

El tratamiento con agentes bloqueantes del TNF, incluido ETANERCEPT, se ha asociado con casos raros de aparición o exacerbación de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, algunos con cambios en el estado mental y algunos asociados con discapacidad permanente, y con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso periférico. Se debe tener precaución al considerar el uso de ETANERCEPT en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente.

Neoplasias malignas

Linfomas: En las partes controladas de los ensayos clínicos de agentes bloqueadores del TNF, se observaron más casos de linfoma entre los pacientes que recibieron un bloqueador del TNF en comparación con los pacientes de control.

Leucemia: Se han notificado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de bloqueadores del TNF posterior a la comercialización en la artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en ausencia de una terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Otras neoplasias malignas: para las neoplasias malignas distintas del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, no hubo diferencias en las tasas ajustadas por exposición entre los brazos de ETANERCEPT y de control en las partes controladas de los estudios clínicos de innovador para todas las indicaciones. Se desconoce si el tratamiento con

ETANERCEPT podría influir en el desarrollo y curso de las neoplasias malignas en adultos. Se ha notificado cáncer de piel tipo melanoma y no melanoma en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido ETANERCEPT. Se han notificado con muy poca frecuencia casos posteriores a la comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con ETANERCEPT. Se deben considerar exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Se han notificado neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia a los ≤ 18 años de edad), incluido ETANERCEPT. Los tumores malignos ocurrieron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes. Estos casos se informaron después de la comercialización y se derivan de una variedad de fuentes, incluidos registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización. En el uso global posterior a la comercialización en adultos y pediátrico, se han notificado linfomas y otras neoplasias malignas.

Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Ha habido informes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores desencadenantes identificables, en pacientes que toman ETANERCEPT. También ha habido informes raros de ICC de nueva aparición, incluida la ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Se debe tener precaución al usar ETANERCEPT en pacientes que también tienen insuficiencia cardíaca y monitorear a los pacientes cuidadosamente.

Reacciones Hematológicas

Se han notificado informes raros de pancitopenia, incluidos informes muy raros de anemia aplásica, algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con ETANERCEPT. La relación causal con la terapia con ETANERCEPT sigue sin estar clara. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras toman ETANERCEPT. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con ETANERCEPT en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Reactivación de Hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido bloqueadores del TNF concomitantes, incluidos casos muy raros con ETANERCEPT. En algunos casos, la reactivación de la hepatitis B que ocurre junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos informes se han producido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, lo que también puede contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección por VHB deben ser evaluados en busca de evidencia previa de infección por VHB antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento de pacientes portadores del VHB con terapia antiviral junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes previamente infectados con VHB y que requieren tratamiento con ETANERCEPT deben ser monitoreados de cerca para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante la terapia y durante varios meses después de la finalización de la terapia. En pacientes que desarrollan una reactivación del VHB, se debe considerar la suspensión de ETANERCEPT e iniciar la terapia antiviral con el tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con ETANERCEPT después de controlar la reactivación del VHB.

Reacciones Alérgicas

Se han informado reacciones alérgicas asociadas con la administración de ETANERCEPT durante los ensayos clínicos en < 2% de los pacientes. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de ETANERCEPT e iniciar el tratamiento adecuado.

Vacunas

Las vacunas vivas no deben administrarse simultáneamente con ETANERCEPT. Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se actualicen con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con ETANERCEPT.

Autoinmunidad

El tratamiento con ETANERCEPT puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, al desarrollo de un síndrome similar al lupus o hepatitis autoinmune, que puede resolverse tras la retirada de ETANERCEPT. Si un paciente desarrolla síntomas y hallazgos sugestivos de un síndrome similar al lupus o hepatitis autoinmune después del tratamiento con ETANERCEPT, se debe suspender el tratamiento y se debe evaluar cuidadosamente al paciente.

Inmunosupresión

El TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunitarias celulares. Los agentes bloqueadores del TNF, incluido el ETANERCEPT, afectan las defensas del huésped contra las infecciones. El efecto de la inhibición del TNF sobre el desarrollo y el curso de las neoplasias malignas no se comprende por completo.

Uso en pacientes con granulomatosis de Wegener

No se recomienda el uso de ETANERCEPT en pacientes con granulomatosis de Wegener que reciben agentes inmunosupresores. En un estudio de pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de ETANERCEPT a la terapia estándar (incluida la ciclofosfamida) se asoció con una mayor incidencia de tumores malignos sólidos no cutáneos y no se asoció con mejores resultados clínicos en comparación con la terapia estándar sola.

Uso con Anakinra o Abatacept

No se recomienda el uso de ETANERCEPT con anakinra o abatacept.

Uso en pacientes con hepatitis alcohólica de moderada a grave

Los médicos deben tener precaución al usar ETANERCEPT en pacientes con hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección (como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de la punción), infecciones (como infecciones de las vías respiratorias superiores, bronquitis, infecciones de la vejiga e infecciones de la piel), reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, prurito y fiebre.

También se han notificado reacciones adversas graves con ETANERCEPT. Los antagonistas del TNF, como ETANERCEPT, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar las defensas del cuerpo contra infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con ETANERCEPT. Los informes han incluido infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varios tumores malignos con el uso de ETANERCEPT, incluidos cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estos incluyen informes raros de pancitopenia e informes muy raros de anemia aplásica. Se han observado eventos desmielinizantes centrales y periféricos en raras ocasiones y muy raramente, respectivamente, con el uso de ETANERCEPT. Ha habido informes raros de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y vasculitis.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la experiencia posterior a la comercialización.

Dentro de las clases de sistemas de órganos, las reacciones adversas se enumeran bajo encabezados de frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: Muy Frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco Frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

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

Poco frecuentes: Infecciones graves (incluidas neumonías, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias)

Raros: Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluidas infecciones invasivas por hongos, protozoos, bacterias y micobacterias atípicas y Legionella)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Raros: linfoma, melanoma

Frecuencia no conocida: Leucemia, carcinoma de células de Merkel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Trombocitopenia

Raros: Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia

Muy raros: Anemia aplásica

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: Reacciones alérgicas (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos

Poco frecuentes: Vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis con anticuerpos positivos contra el citoplasma de neutrófilos)

Raros: Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis

Frecuencia no conocida: síndrome de activación de macrófagos, empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: convulsiones, eventos desmielinizantes del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afecciones desmielinizantes localizadas, como neuritis óptica y mielitis transversa

Muy raros: eventos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Uveítis, escleritis

Trastornos cardíacos:

Raros: Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Enzimas hepáticas elevadas, hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Prurito

Poco frecuentes: angioedema, urticaria, exantema, exantema psoriasiforme, psoriasis (incluyendo aparición nueva o empeoramiento y pustulosa, principalmente palmas y plantas)

Raros: vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Muy raros: Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raros: lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome similar al lupus

Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio:

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo sangrado, hematomas, eritema, picazón, dolor, hinchazón)

Frecuentes: Fiebre

Seguridad de ETANERCEPT

Se evaluó la seguridad de ETANERCEPT en el estudio clínico de fase III prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparativo de ETANERCEPT /ETANERCEPT de referencia en pacientes con artritis reumatoide activa en una dosis estable de metotrexato. Los eventos adversos se codificaron utilizando el Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA), versión 20.0. En este estudio, se informaron un total de 44 eventos adversos, de los cuales 29 se informaron en el brazo de ^{ETANERCEPT} y 15 se informaron en el brazo de ETANERCEPT de referencia. Hubo 14 (20.00 %) sujetos en el brazo de ^{ETANERCEPT} y 9 (25.71 %) sujetos en el brazo de referencia de ETANERCEPT que tuvieron al menos un evento adverso emergente del tratamiento. Hubo 8 (11.43 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT y 6 (17.14 %) sujetos en el brazo de referencia de ETANERCEPT con al menos un EAET relacionado con la medicación del estudio. Se informaron un total de 03 eventos adversos graves (incluida una muerte) durante este estudio. Hubo 2 (2,86 %) sujetos en el brazo de ^{ETANERCEPT} y 1 (2,86 %) sujeto en el brazo de referencia de ETANERCEPT con al menos un SAE. En este estudio, se informó una muerte en el brazo de referencia de ETANERCEPT debido a la infección por influenza H1N1 y no se informaron muertes en el brazo de ^{ETANERCEPT}. Según el SOC (Clasificación de órganos del sistema) en el brazo de ^{ETANERCEPT}, los EAET notificados con mayor frecuencia (incidencia \geq 5 %) estuvieron relacionados con infecciones e infestaciones 8 (11.43 %), trastornos del metabolismo y de la nutrición 5 (7.14 %) y Investigaciones 3 (4.29%). En el brazo de referencia de ETANERCEPT, los TEAE informados con mayor frecuencia (incidencia \geq 5 %) estaban relacionados con infecciones e infestaciones 5 (14.29 %) e investigaciones 3 (8.57 %). En el brazo de ^{ETANERCEPT}, las infecciones e infestaciones notificadas incluyeron amebiasis, bacteriemia, furúnculo, gastroenteritis, impétigo, infección del tracto urinario e infección viral del tracto respiratorio superior. En el grupo de referencia de ETANERCEPT, las infecciones e infestaciones notificadas incluyeron influenza H1N1, infección del tracto respiratorio inferior, faringitis, infección del tracto urinario e infección viral del tracto respiratorio superior. El resumen de los eventos adversos emergentes del

tratamiento por tratamiento del estudio, sistema corporal y término preferido se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de eventos adversos emergentes del tratamiento por clasificación de órganos y sistemas y término preferido (población de seguridad).

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	ETANERCEPT (N=70) n (%) e
Pacientes con al menos un TEAE	14 (20.00%) 29
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2 (2.86%) 2
Eosinofilia	1 (1.43%) 1
Leucopenia	1 (1.43%) 1
Trastornos cardiacos	1 (1.43%) 1
Isquemia miocárdica	1 (1.43%) 1
Desórdenes gastrointestinales	1 (1.43%) 11
Gastritis	(1.43%) 1
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	2 (2.86%) 3
Pirexia	2 (2.86%) 3
Infecciones e infestaciones	8 (11.43%) 9
Amebiasis	1 (1.43%) 1
Bacteriemia	1 (1.43%) 1
Furúnculo	1 (1.43%) 1
Gastroenteritis	1 (1.43%) 1
Impétigo	1 (1.43%) 1
Infección del tracto urinario	3 (4.29%) 3
Infección viral del tracto respiratorio superior	1 (1.43%) 1
Investigaciones	3 (4.29%) 4
Prueba de función hepática anormal	3 (4.29%) 3
Prueba de función renal anormal	1 (1.43%) 1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	5 (7.14%) 8
Diabetes mellitus	1 (1.43%) 1
Dislipidemia	4 (5.71%) 6
Hiperglucemia	1 (1.43%) 1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1 (1.43%) 1
Alopecia	1 (1.43%) 1

Posología y modo de administración:
Pacientes adultos

ETANERCEPT se administra mediante inyección subcutánea (SC).

Tabla 1. Dosificación y administración para pacientes adultos	
Población de pacientes	Dosis recomendada Concentración y frecuencia
Adulto RA, AS y PsA	50 mg semanales
Adulto PsO	Dosis inicial: 50 mg dos veces por semana durante 3 meses Dosis de mantenimiento: 50 mg una vez por semana

Pacientes adultos con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica

El Metotrexato, los glucocorticoides, los salicilatos, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con ETANERCEPT

Según un estudio de 50 mg de ETANERCEPT dos veces por semana en pacientes con AR que sugirió una mayor incidencia de reacciones adversas, pero tasas de respuesta similares del American College of Rheumatology (ACR), no se recomiendan dosis superiores a 50 mg por semana.

Pacientes adultos con psoriasis en placa

Además de la dosis inicial recomendada de 50 mg dos veces por semana, se demostró que las dosis iniciales de 25 mg o 50 mg por semana son eficaces. La proporción de respondedores se relacionó con la dosis de ETANERCEPT

Pacientes pediátricos

ETANERCEPT se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosificación y administración para pacientes pediátricos (PsO o AIJ)	
Pacientes pediátricos peso	Dosis recomendada
63 kg (138 libras) o más	50 mg semanales
Menos de 63 kg (138 libras)	0.8 mg/kg semanales

Dosis de ETANERCEPT superiores a las descritas en la Tabla 2 no han sido estudiadas en pacientes pediátricos. En pacientes con AIJ, los glucocorticoides, AINE o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con ETANERCEPT

Recomendaciones de administración

Antes de la inyección, se debe permitir que ETANERCEPT alcance la temperatura ambiente. NO retire el protector de la aguja mientras permite que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración. La solución no debe usarse si está descolorida o turbia, o si hay partículas extrañas presentes. Los sitios de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo) deben rotarse. Nunca inyecte en áreas donde la piel esté sensible, magullada, roja o dura.

USO EN POBLACIÓN ESPECIAL

Uso Pediátrico

ETANERCEPT no se ha estudiado en niños < 2 años con AIJ y < 4 años con PsO.

Se desconoce la importancia clínica de la exposición infantil a ETANERCEPT en el útero. Se desconoce la seguridad de administrar vacunas vivas o atenuadas en lactantes expuestos. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas vivas o atenuadas vivas a los bebés expuestos.

Uso Geriátrico

En los estudios de ETANERCEPT, no se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero el número de pacientes geriátricos con PsO es demasiado pequeño para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos.

Uso en Diabéticos

Ha habido informes de hipoglucemia después del inicio de la terapia con ETANERCEPT en pacientes que reciben medicación para la diabetes, lo que requiere una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con ETANERCEPT

Vacunas

Los pacientes que reciben ETANERCEPT pueden recibir vacunas simultáneas, excepto las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben ETANERCEPT. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con ETANERCEPT y ser considerados para el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina contra la varicela zóster.

Productos biológicos inmunomoduladores

En estudios clínicos innovadores, la administración simultánea de abatacept y anakinra con ETANERCEPT resultó en una mayor incidencia de eventos adversos graves, incluidas infecciones.

Ciclofosfamida

No se recomienda el uso de ETANERCEPT en pacientes que reciben terapia concomitante con ciclofosfamida.

Sulfasalazina

Se observó que los pacientes en un estudio clínico que estaban en terapia establecida con sulfasalazina, a la que se agregó ETANERCEPT, desarrollaron una disminución leve en el recuento medio de neutrófilos en comparación con los grupos tratados con ETANERCEPT o sulfasalazina solos. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Los estudios disponibles con el uso de ETANERCEPT durante el embarazo no respaldan de manera confiable una asociación entre ETANERCEPT y defectos congénitos importantes. Los datos clínicos del producto innovador en mujeres con enfermedades reumáticas, psoriasis o enfermedades inflamatorias crónicas mostraron que la proporción de bebés nacidos vivos con defectos congénitos mayores fue mayor para las mujeres expuestas a ETANERCEPT en comparación con las mujeres enfermas no expuestas a ETANERCEPT. Sin embargo, la falta de un patrón de defectos congénitos importantes es tranquilizadora y las diferencias entre los grupos de exposición (p. ej., la gravedad de la enfermedad) pueden haber afectado la aparición de defectos congénitos. En estudios innovadores de reproducción animal con ratas y conejas preñadas, no se observaron daños o malformaciones fetales con la administración subcutánea de ETANERCEPT durante el período de organogénesis en dosis que alcanzaron exposiciones sistémicas de 48 a 58 veces la exposición en pacientes tratados con 50 mg de ETANERCEPT una vez a la semana.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se desconoce el riesgo de reacciones adversas fetales/neonatales con la exposición intrauterina a ETANERCEPT. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas de virus vivos o de virus vivos atenuados a lactantes expuestos a ETANERCEPT en el útero.

Lactancia

Los datos limitados de la literatura publicada muestran que ETANERCEPT está presente en niveles bajos en la leche humana y es mínimamente absorbido por un bebé amamantado. No hay datos disponibles sobre los efectos de ETANERCEPT en el niño lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de ETANERCEPT de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado debido al fármaco o a la afección materna subyacente.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

No se han observado toxicidades limitantes de la dosis durante los ensayos clínicos de ETANERCEPT.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AB01

Grupo farmacoterapéutico: L- antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, L04- inmunosupresores, L04A- inmunosupresores, L04AB- Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. Elevado también se encuentran niveles de TNF en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en suero y tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En la psoriasis en placas, la infiltración de células inflamatorias, incluidas las células T, conduce a un aumento de los niveles de TNF en las lesiones psoriásicas en comparación con los niveles en la piel no afectada. ETANERCEPT es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular y, por lo tanto, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina son citocinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie celular distintos: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) de 55 kilodalton (p55) y de 75 kilodalton (p75). Ambos TNFR existen naturalmente en formas unidas a la membrana y solubles. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina existen predominantemente como homotrímeros, y su actividad biológica depende de la reticulación de los TNFR de la superficie celular. Los receptores diméricos solubles, como el ETANERCEPT, poseen una 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, el uso de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico imparte una semivida sérica más larga.

Mecanismo de acción

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante y la patología cutánea en la psoriasis en placas está mediada por moléculas proinflamatorias que están unidas en una red controlada por TNF. Se cree que el mecanismo de acción de ETANERCEPT es su inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular, lo que previene las respuestas celulares mediadas por el TNF al hacer que el TNF sea biológicamente inactivo. ETANERCEPT también puede modular las respuestas biológicas

controladas por moléculas posteriores adicionales (p. ej., citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que son inducidas o reguladas por TNF.

EFICACIA CLÍNICA

Se realizó un estudio clínico comparativo de fase III prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de dos brazos, de grupos paralelos para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance)/ETANERCEPT de referencia en pacientes con artritis reumatoide activa en una dosis estable de metotrexato

El objetivo principal fue determinar si ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) es comparable a la eficacia de ETANERCEPT de referencia según lo determinado por la respuesta clínica ACR20 en la semana 12 cuando se administra con una dosis estable de metotrexato. Los objetivos secundarios fueron evaluar otros parámetros de eficacia, farmacocinética, así como la seguridad y tolerabilidad de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance)/ETANERCEPT de referencia hasta la Semana 24 ETANERCEPT de referencia hasta la Semana 24.

Un total de 105 sujetos se inscribieron en el estudio en 11 centros. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) o ETANERCEPT de referencia, es decir, 70 sujetos se inscribieron en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 35 sujetos en el brazo de ETANERCEPT de referencia. Todos los sujetos aleatorizados recibieron la medicación del estudio según el protocolo del estudio y se consideraron para la población ITT/de seguridad. Todos los sujetos aleatorizados completaron al menos una evaluación posterior a la dosis y no tuvieron ninguna desviación importante del protocolo que pudiera afectar las evaluaciones de eficacia. Por lo tanto, todos los sujetos se incluyeron en la población por protocolo. Según lo predefinido en el protocolo, se consideraron los primeros 42 sujetos (21 sujetos en cada brazo) para el análisis farmacocinético. Un total de 69 pacientes en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 28 pacientes en el brazo ETANERCEPT de referencia completaron el estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de sujetos que alcanzaron la respuesta clínica de acuerdo con los criterios ACR20 en la Semana 12. Un tamaño de muestra de 105 sujetos en una proporción de 2:1 ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance): ETANERCEPT de referencia] se basó en una proporción general de respondedores ACR20 del 70% para una potencia del 80%. Se preparó un plan de análisis estadístico (SAP) para describir los métodos estadísticos que se emplearán en el estudio y las presentaciones de datos requeridas para este estudio. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SAS®.

En el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance), 63 (90.00%) sujetos alcanzaron la puntuación ACR20 en la semana 12 en comparación con 32 (91.43%) sujetos en el brazo de referencia. Los límites del intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre los grupos de

tratamiento en la proporción de respondedores ACR20 está dentro del margen de equivalencia predefinido de +20%, por lo que los dos grupos de tratamiento se consideraron clínicamente equivalentes. Los límites del intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento en la proporción de respondedores ACR20 está dentro del margen de equivalencia predefinido de +20%, por lo que los dos grupos de tratamiento se consideraron clínicamente equivalentes.

En el análisis secundario de eficacia, en la semana 2, 6 (8.57%) sujetos del brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 4 (11.43 %) sujetos del brazo de ETANERCEPT de referencia lograron la respuesta ACR20. El número de respondedores ACR20 aumentó gradualmente con la duración de la terapia hasta la semana 12. En la semana 12, 63 (90.00 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 32 (91,43 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT de referencia alcanzaron la respuesta ACR20. La respuesta ACR20 en ambos brazos de tratamiento también se comparó por género en cada visita de evaluación. En la semana 12, 5 (83.33 %) sujetos masculinos en el brazo ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 5 (100,00 %) sujetos masculinos en el brazo ETANERCEPT de referencia lograron la respuesta ACR20. 58 (90.63%) mujeres en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 27 (90.00 %) mujeres en el brazo de ETANERCEPT de referencia lograron ACR20 en la semana 12. La respuesta ACR20 en ambos brazos de tratamiento también se comparó para los grupos de edad de la población de estudio en cada visita de evaluación. En sujetos con edad por debajo de la mediana de edad, la proporción de respondedores ACR20 fue 32 (45.71 %) en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 17 (48.57%) en el brazo de referencia de ETANERCEPT en la semana 12. En sujetos con edad por encima de la mediana de edad, la proporción de los respondedores ACR20 fue 31 (44,29 %) en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 15 (42.86 %) en el brazo de ETANERCEPT de referencia en la semana 12.

En la semana 2, 1 (1.43 %) sujeto del brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 1 (2.86 %) sujeto del brazo de referencia de ETANERCEPT lograron la respuesta ACR50. El número de respondedores ACR50 aumentó con la duración de la terapia hasta la semana 12. En la semana 12, 23 (32,86 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 15 (42.86 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT de referencia alcanzaron la respuesta ACR50. La respuesta ACR50 en ambos brazos de tratamiento también se comparó por género en cada visita de evaluación. En la semana 12, 1 (16,67 %) sujeto masculino en el brazo ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 3 (60,00 %) sujetos masculinos en el brazo ETANERCEPT de referencia lograron la respuesta ACR50. 22 (34,38 %) mujeres en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 12 (40.00 %) mujeres en el brazo de ETANERCEPT De referencia lograron ACR 50 en la semana 12. La respuesta ACR50 en ambos brazos de

tratamiento también se comparó para los grupos de edad de la población de estudio en cada visita de evaluación. En sujetos con edad por debajo de la mediana de edad, la proporción de respondedores ACR50 fue 11 (15,71 %) en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 8 (22,86 %) en el brazo de ETANERCEPT de referencia de en la semana 12. En sujetos con edad por encima de la mediana de edad, la proporción de los respondedores ACR50 fue 12 (17,14 %) en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 7 (20,00 %) en el brazo de ETANERCEPT de referencia de en la semana 12.

En la semana 2, ningún sujeto del brazo ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) o ETANERCEPT de referencia logró ACR 70. En la semana 4, ningún sujeto del brazo ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) logró una respuesta ACR70 en comparación con 2 (5,71 %) sujetos del brazo ETANERCEPT de referencia. En la semana 12, 7 (10,00 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 5 (14,29 %) sujetos en el brazo de ETANERCEPT de referencia lograron la respuesta ACR70. La respuesta ACR70 en ambos brazos de tratamiento también se comparó para la población masculina y femenina en cada visita de evaluación. En la semana 12, 7 (10,94 %) mujeres en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 5 (16,67 %) mujeres en el brazo de ETANERCEPT de referencia lograron la respuesta ACR70.

La respuesta ACR70 en ambos brazos de tratamiento también se comparó por grupos de edad de la población de estudio en cada visita de evaluación. En sujetos con edad por debajo de la mediana de edad, la proporción de respondedores ACR70 fue 5 (7,14 %) en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y 2 (5,71 %) en el brazo de referencia de ETANERCEPT en la semana 12. En sujetos con edad por encima de la mediana de edad, la proporción de los respondedores ACR70 fue 2 (2,86 %) en el brazo de ETANERCEPT y 3 (8,57 %) en el brazo de ETANERCEPT de referencia en la semana 12.

En este estudio, la evaluación de DAS28 se realizó al inicio y en la semana 12 de la fase doble ciego. La puntuación media de DAS28 al inicio del estudio fue de 5,4 en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y de 5,5 en el brazo de ETANERCEPT de referencia. En la semana 12, la puntuación media de DAS28 fue de 3,8 en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) en comparación con 3,9 en el brazo de ETANERCEPT de referencia.

La diferencia entre los dos brazos no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). El cambio en la puntuación total desde el inicio fue de -1,6 en brazo ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y -1,7 en el brazo ETANERCEPT de referencia. El cambio desde el inicio en la semana 12 no fue estadísticamente significativo entre los dos brazos de tratamiento ($p = 0,9973$). En este estudio, la evaluación de HAQ-DI se realizó al inicio, la semana 2, la semana 4, la semana 6, la semana 8, la semana 10 y la semana 12 de la fase doble ciego. En la semana 0, la puntuación media de HAQ-DI fue de 1,8 en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y de 2,0 en el brazo

de ETANERCEPT de referencia. En la semana 12, la puntuación media de HAQ-DI fue de 1.0 en ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance), así como en el brazo de referencia de ETANERCEPT. La diferencia entre los dos brazos no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). El cambio en la puntuación total desde el inicio fue -0,9 en el brazo ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y -1,0 en el brazo de ETANERCEPT de referencia en la semana 12. El cambio desde el inicio en la semana 12 no fue estadísticamente significativo entre los dos brazos de tratamiento ($p = 0.3074$). En el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance), la media del valor de CRP al inicio del estudio fue de 19,6 mg/L en la población PP. El nivel medio de PCR se redujo sustancialmente a 6,2 mg/L en la semana 2 y se mantuvo más bajo durante el período de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, el nivel medio de CRP en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) fue de 7,5 mg/l. En el grupo de referencia de ETANERCEPT, la media del valor de CRP al inicio del estudio fue de 22.1 mg/L en la población PP. El nivel medio de PCR se redujo a 8,0 mg/l en la semana 2 y se mantuvo más bajo durante el período de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, el nivel medio de PCR en el grupo de referencia de ETANERCEPT fue de 13.9 mg/L. En el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance), la media del valor de VSG al inicio del estudio fue de 50.6 mg/L en la población PP. El nivel medio de VSG se redujo a 38.4 mg/l en la semana 2 y se mantuvo más bajo durante el período de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, la VSG media el nivel en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) fue de 31.5 mg/L. En el grupo de ETANERCEPT de referencia de la media del valor de VSG al inicio del estudio fue de 53.3 mg/L en la población PP. El nivel medio de VSG se redujo a 40.7 mg/L en la semana 2 y se mantuvo más bajo durante el período de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, el nivel medio de VSG en el brazo de ETANERCEPT de referencia fue de 34.6 mg/l. La diferencia en el cambio desde el inicio para CRP y ESR entre los dos brazos de tratamiento no fue estadísticamente significativa en cada evaluación. En el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance), el valor medio del factor reumatoide al inicio del estudio fue de 319.3 UI/ml para la población PP. La media disminuyó a 261.5 UI/ml en la semana 12. En el grupo de ETANERCEPT de referencia, el valor medio del factor reumatoideo al inicio del estudio fue de 290,7 UI/ml para la población PP. Disminuyó a 285.2 UI/ml en la semana 12. El cambio medio fue de -62.1 en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y de -5.5 en el brazo de ETANERCEPT de referencia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los valores medios del factor reumatoide entre ambos brazos de tratamiento. La eficacia de los dos brazos de tratamiento fue comparable con respecto a los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios.

Inmunogenicidad

La evaluación de inmunogenicidad para ETANERCEPT se realizó en el estudio comparativo de fase III con ETANERCEPT de referencia. En este estudio, se realizó una evaluación de la inmunogenicidad para detectar la presencia de anticuerpos antifármacos contra ETANERCEPT Con un kit ELISA comercialmente disponible de Krishgen biosystems. En el cribado ELISA, todas las muestras de inmunogenicidad fueron negativas para anticuerpos antidrogas (ADA) contra ETANERCEPT En este estudio no se informaron problemas aparentes de seguridad o eficacia mediados inmunológicamente.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo de fase III, se realizó una evaluación farmacocinética. Para ETANERCEPT(ETANERCEPT Reliance) y ETANERCEPT de referencia, la $C_{m\acute{a}x}$ media fue de 3211,01 y 2906,17 ng/ml y el AUC₀₋₁₆₈ fue de 381987.01 y 366907.52 (ng x hr/ml) respectivamente. La mediana de t_{max} observada tanto para ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) como para las formulaciones de ETANERCEPT de referencia fue de 48 horas. La semivida media observada para ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y la formulación de ETANERCEPT de referencia fue de 129.45 horas y 121.26 horas, respectivamente. La variabilidad entre sujetos para C_{max} y AUC₀₋₁₆₈ fue de 35.79 y 31.69 respectivamente en el brazo de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance). La variabilidad entre sujetos para C_{max} y AUC₀₋₁₆₈ fue de 37.85 y 37.73 respectivamente en el brazo de ETANERCEPT de referencia. Las proporciones de la media de los datos transformados por ln (relación T/R) para ln C_{max} y lnAUC₀₋₁₆₈ fueron 110.02 y 105.58 respectivamente. El intervalo de confianza del 90% para C_{max} y AUC₀₋₁₆₈ fue 90,97 - 133,06 y 87,84 - 126,90 respectivamente. El límite superior del intervalo de confianza del 90 % para C_{max} y AUC₀₋₁₆₈ fue marginalmente más alto que los límites aceptables para la bioequivalencia 80-125%. Esto puede atribuirse a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética debido al diseño de grupos paralelos del estudio. El estudio se realizó en una población de pacientes, lo que aumenta aún más la variabilidad debido a las características diferenciales de disposición. Sin embargo, la variabilidad comparable entre sujetos observada durante este estudio favorece la comparabilidad farmacocinética de ETANERCEPT (ETANERCEPT Reliance) y el ETANERCEPT de referencia. La relación T/R para C_{max} y AUC₀₋₁₆₈ estuvo dentro de los límites de 80-125%. Los datos comparables de eficacia y seguridad respaldan aún más la bioequivalencia de los dos productos.

PROPIEDADES NO CLÍNICAS

Los estudios de toxicología se realizaron con ETANERCEPT recombinante con cumplimiento de BPL. Se completó el estudio de toxicidad de dosis repetidas de 4 semanas de ETANERCEPT en ratas Wistar por vía subcutánea y se completó el bioanálisis de las muestras de suero de rata

resultantes del estudio de toxicidad de dosis repetidas de cuatro semanas para la detección de anticuerpos anti-ETANERCEPT mediante ELISA.

28 días: Fue realizado un estudio de toxicidad de dosis repetidas de ETANERCEPT en ratas Wistar por vía de administración subcutánea. Los tres niveles de dosis seleccionados para el estudio en ratas fueron los siguientes: 5.2 mg/kg/día (dosis baja), 15.6 mg/kg/día (dosis media) y 26 mg/kg/día (dosis alta). El grupo de recuperación de dosis alta también se incluyó en el estudio. También se incluyó en el estudio un grupo de dosis baja (5,2 mg/kg/día) del innovador de referencia ETANERCEPT para evaluar la biosimilitud. No hubo signos clínicos adversos relacionados con el tratamiento en ninguno de los animales pertenecientes a diferentes grupos de tratamiento. Todos los animales pertenecientes a los grupos de control y diferentes tratamientos sobrevivieron durante el transcurso de la experimentación. No hubo mortalidad ni morbilidad durante el estudio. No se observaron anomalías relacionadas con el tratamiento en el peso corporal y el peso de los órganos, consumo de alimentos, examen clínico detallado, examen oftalmológico, hematología, parámetros de química clínica, recuento diferencial de leucocitos, patología macroscópica e histopatología en ninguno de los animales tratados. Se observaron pocos cambios en hematología/química clínica/peso de los órganos de los animales durante el período de dosificación. Después de la recuperación, tales cambios fueron comparables con el grupo de control de recuperación. Aparte de eso, otros parámetros no revelaron ningún cambio adverso evidente relacionado con el tratamiento. Teniendo en cuenta las razones mencionadas anteriormente, la dosis más alta de 26 mg/kg de peso corporal se fijó como NOAEL (Nivel sin efecto adverso observado) para ratas Wistar a las que se administró ETANERCEPT por vía subcutánea diariamente durante un período de 28 días.

Se realizó un estudio para detectar anticuerpos anti-ETANERCEPT en muestras de suero de rata obtenidas de un estudio de toxicidad de dosis repetidas de cuatro semanas. Las placas se recubrieron con 250 ng/ml de anticuerpos ETANERCEPT. Cada muestra de suero se diluyó 1:50 en diluyente de muestra justo antes de agregarla a la placa. El control negativo consiguiente también se incluyó por duplicado. Se detectaron anticuerpos anti-ETANERCEPT en muestras de suero tomadas de ratas machos y hembras inyectadas con ETANERCEPT 15.6, 26.0 mg/kg y del grupo de recuperación de dosis alta de ETANERCEPT. Se detectaron anticuerpos anti-ETANERCEPT de referencia en ratas macho y hembra inyectadas con 5.2 mg/kg de ETANERCEPT de referencia. También se detectaron anticuerpos anti-ETANERCEPT tanto en hombres como en mujeres en el grupo de recuperación alta de ETANERCEPT (26.0 mg/kg).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Almacene ETANERCEPT 25/ 50 mg PFS de 2 a 8°C. Refrigerar. No congelar. No lo use más allá de la fecha de expiración.

El PFS debe llevarse a temperatura ambiente y usarse inmediatamente.

Incompatibilidades

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

Eliminación de medicamentos no utilizados/expirados

Debe evitarse o minimizarse la liberación del producto farmacéutico al medio ambiente. No debe desecharse en aguas residuales ni en la basura doméstica. Deben utilizarse métodos apropiados para la eliminación del fármaco no utilizado, el envase y otro material utilizado para la administración.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024/05/12

