

Enbrel® PFS

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte e 4 lenços umedecidos com álcool.

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas em sistema aplicador plástico (caneta preenchida MYCLIC®) com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte e 4 lenços umedecidos com álcool.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada seringa/caneta preenchida de **Enbrel® PFS** contém 50 mg de etanercepte.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico diidratado, fosfato de sódio monobásico diidratado, cloridrato de arginina, cloreto de sódio, sacarose (açúcar) e água para injetáveis.

Não contém conservante.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Artrite reumatoide**

Enbrel® PFS (etanercepte) está indicado para redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão do dano estrutural em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave.

Enbrel® PFS pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia.

Enbrel® PFS está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, quando a resposta a um ou mais DMARDs (drogas modificadoras da doença artrite reumatoide) se mostrar insatisfatória.

- **Artrite psoriásica**

Enbrel® PFS é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica.

- **Espondilite anquilosante**

Enbrel® PFS é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes com espondilite anquilosante ativa.

- **Psoríase em placas**

Enbrel® PFS é indicado para o tratamento de pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

- **Psoríase em placas pediátrica**

Enbrel® PFS é indicado para o tratamento de psoríase crônica grave em placas em crianças e adolescentes a partir de 8 anos de idade que estão inadequadamente controlados ou são intolerantes a outra terapia sistêmica ou fototerapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes adultos com artrite reumatoide

A eficácia de **Enbrel® PFS** foi avaliada em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo. O estudo avaliou 234 pacientes adultos com artrite reumatoide ativa, que apresentaram falhas na terapia com, pelo menos uma, mas não mais do que quatro drogas modificadoras da doença artrite reumatoide (DMARDs). Doses de 10 mg ou 25 mg de **Enbrel® PFS** ou placebo foram administradas por via subcutânea duas vezes por semana, durante 6 meses consecutivos. Os resultados desse estudo controlado foram expressos em porcentagem de melhora na artrite reumatoide usando os critérios de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR).

Respostas ACR 20 e 50 foram superiores em pacientes tratados com **Enbrel® PFS** no mês 3 e no mês 6 comparado aos pacientes tratados com placebo (ACR 20: **Enbrel® PFS** 62% e 59%, placebo 23% e 11%, no mês 3 e no mês 6, respectivamente; ACR 50: **Enbrel® PFS** 41% e 40%, placebo 8% e 5% em 3 e 6 meses, respectivamente, $p < 0,01$ **Enbrel® PFS** vs. Placebo em todos os pontos temporais para ambas as respostas, ACR 20 e ACR 50).

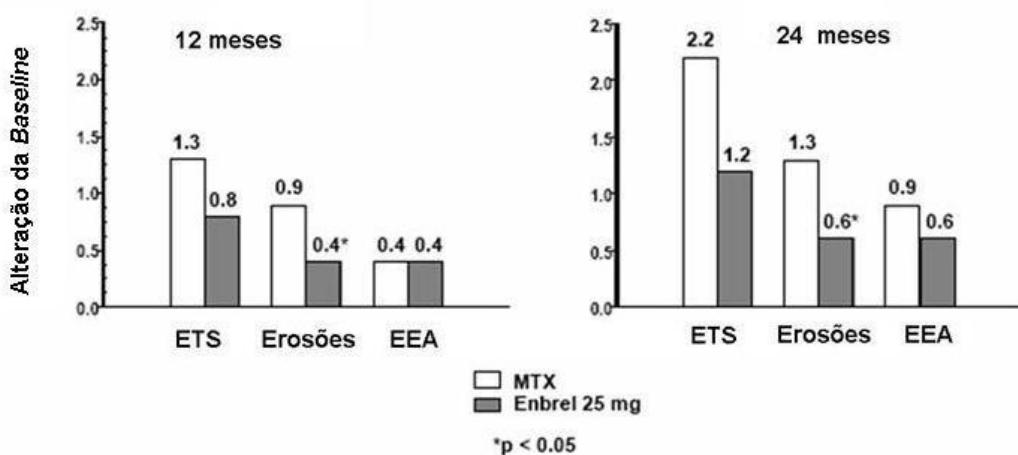
Cerca de 15% dos indivíduos que receberam **Enbrel® PFS** atingiram uma resposta ACR 70, no mês 3 e no mês 6, em comparação com menos de 5% dos indivíduos que receberam placebo. Entre os pacientes que receberam tratamento com **Enbrel® PFS**, as respostas clínicas surgiram geralmente dentro de 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre duraram por 3 meses. **Enbrel® PFS** foi significativamente melhor que placebo em todos os componentes dos critérios do ACR, bem como outras medidas de atividade de artrite reumatoide não incluídas nos critérios de resposta ACR, tal como a rigidez matinal. O *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), que incluiu incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado geral de saúde, e status dos subdomínios de saúde associado a artrite foi administrado a cada 3 meses durante o estudo. Todos os subdomínios do HAQ mostraram melhora no grupo tratado com **Enbrel® PFS** comparativamente ao grupo controle, em 3 e 6 meses.

Após a interrupção do uso de **Enbrel® PFS**, os sintomas da artrite geralmente reapareceram dentro de um mês. Baseado em resultados de estudos abertos, observou-se que a reintrodução do tratamento com **Enbrel® PFS** após períodos de descontinuações de, no máximo, 24 meses resultou na mesma magnitude das respostas que em pacientes que receberam **Enbrel® PFS** sem interrupção. Respostas duráveis continuadas foram observadas por até 10 anos em estudos de extensão abertos, quando os pacientes receberam tratamento com **Enbrel® PFS** sem interrupção.

A eficácia de **Enbrel® PFS** foi comparada ao metotrexato em um segundo estudo randomizado, controlado, com avaliações radiográficas cegas como desfecho primário em 632 pacientes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração), que nunca tinham recebido tratamento com metotrexato. Doses de 10 mg ou 25 mg de **Enbrel® PFS** foram administradas por via subcutânea duas vezes por semana durante um período máximo de 24 meses. As doses de metotrexato foram escalonadas a partir de 7,5 mg/semana até um máximo de 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do estudo e mantida até um máximo de 24 meses. A melhora clínica, incluindo início da ação do **Enbrel® PFS** 25 mg em 2 semanas, foi semelhante ao observado nos estudos anteriores, e foi mantida durante um período máximo de 24 meses. No início do estudo, os doentes tinham um grau de incapacidade moderado, com média de pontuação de 1,4 a 1,5 no HAQ. O tratamento com **Enbrel® PFS** 25 mg resultou numa melhoria substancial em 12 meses, com cerca de 44% dos doentes alcançando uma pontuação normal no HAQ (menor que 0,5). Esta melhora manteve-se no Ano 2 do estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada por radiografia e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, o grau de erosão e o estreitamento do espaço articular (EEA). Foram analisadas radiografias das mãos / punhos e pés no início do estudo, em 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de **Enbrel® PFS** apresentou consistentemente menor efeito sobre danos estruturais do que a dose de 25 mg. **Enbrel® PFS** 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato no grau de erosão para 12 e 24 meses. As diferenças entre metotrexato e **Enbrel® PFS** 25 mg no TSS e no EEA não foram estatisticamente significativas. Os resultados são mostrados na figura abaixo.

PROGRESSÃO RADIOGRÁFICA: COMPARAÇÃO ENTRE ENBREL® PFS VS. METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE COM <3 ANOS DURAÇÃO



Em outro estudo controlado, duplo cego, randomizado, a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica na artrite reumatoide em pacientes tratados somente com **Enbrel® PFS** (25 mg duas vezes por semana), somente com metotrexato (7,5 a 20 mg semanalmente, mediana de 20 mg) e com a associação de **Enbrel® PFS** e metotrexato iniciados concomitantemente foram comparados a 682 pacientes adultos com artrite reumatoide ativa de 6 meses a 20 anos de duração (mediana de 5 anos) que tiveram pelo menos uma resposta satisfatória às DMARDs, com exceção ao metotrexato.

Pacientes do grupo tratado com a associação de **Enbrel® PFS** e metotrexato tiveram respostas significativamente maiores de ACR 20, ACR 50 E ACR 70 e melhoria nas pontuações DAS E HAQ nas Semanas 24 e 52 comparados aos pacientes dos grupos que receberam **Enbrel® PFS** isolado ou metotrexato isolado (resultados apresentados na tabela abaixo). A associação de **Enbrel® PFS** com metotrexato também apresentou vantagens em relação à monoterapia com **Enbrel® PFS** e à monoterapia com metotrexato após 24 meses.

A progressão radiográfica em 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com **Enbrel® PFS** que no grupo tratado com metotrexato, enquanto que o grupo que recebeu a associação foi significativamente melhor na desaceleração da progressão radiográfica que os grupos em monoterapia.

Vantagens significativas para o uso de **Enbrel® PFS** em associação ao metotrexato em comparação ao uso isolado de **Enbrel® PFS** e ao uso isolado de metotrexato também foram observadas após 24 meses. Do mesmo modo, também foram observadas vantagens significativas para **Enbrel® PFS** em monoterapia comparativamente a metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Em uma análise na qual todos os pacientes que foram retirados do estudo por qualquer razão foram considerados como tendo progredido, a porcentagem de pacientes que não apresentaram progressão da doença (alteração ETS $\leq 0,5$) aos 24 meses foi superior no grupo tratado com **Enbrel® PFS** associado ao metotrexato comparado aos grupos que receberam ou somente **Enbrel® PFS** ou somente metotrexato (62%, 50% e 36%, respectivamente, $p < 0,05$).

A diferença entre somente **Enbrel® PFS** e somente metotrexato também foi significante ($p < 0,05$). Entre os pacientes que completaram a terapia total de 24 meses no estudo, as taxas de não progressão foram 78%, 70% e 61%, respectivamente.

A eficácia e a segurança de **Enbrel® PFS** 50 mg (2 injecções SC de 25 mg) administrado 1 vez por semana foram avaliadas em um estudo duplo cego, controlado por placebo com 420 pacientes com artrite reumatoide ativa. Neste estudo, 53 pacientes receberam placebo, 214 pacientes receberam 50 mg de **Enbrel® PFS** uma vez por semana e 153 pacientes receberam 25 mg de **Enbrel® PFS** duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia dos dois regimes de tratamento com **Enbrel® PFS** foram comparáveis em seus efeitos sobre os sinais e sintomas da artrite reumatoide na Semana 8. Os dados da Semana 16 não apresentaram comparabilidade (não inferioridade) entre os dois regimes.

Pacientes adultos com artrite psoriásica

A eficácia de **Enbrel® PFS** foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 205 pacientes com artrite psoriásica. Os pacientes tinham entre 18 e 70 anos de idade e eram portadores de artrite psoriásica ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações doloridas) em pelo menos umas das seguintes formas: (1) envolvimento interfalangiano distal (EID); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoídes e presença de psoriase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriásica assimétrica; ou (5) espondilite anquilosante.

Os pacientes também tinham psoriase em placa com lesão ≥ 2 cm de diâmetro. Tinham sido tratados com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticoesteroides (24%). Os pacientes que estavam em uso de metotrexato no momento (estável por ≥ 2 meses) poderiam continuar recebendo uma dose estável de 25mg/semana de metotrexato. Doses de 25 mg de **Enbrel® PFS** (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses. No fim do estudo duplo-cego, os pacientes passaram para um estudo aberto, de longo prazo de duração total de até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas em porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta de ACR 20, 50, 70 e porcentagens com melhoria no Critério de Resposta de Artrite Psoriásica (PsARC).

Entre os pacientes com artrite psoriásica que receberam **Enbrel® PFS**, as respostas clínicas foram evidentes na primeira visita (4 semanas) e mantidas durante 6 meses de terapia. **Enbrel® PFS** foi significativamente melhor do que o placebo em todas as medidas da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem a terapia concomitante com metotrexato.

A qualidade de vida em doentes com artrite psoriásica foi avaliada utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em pacientes com artrite psoriásica tratados com **Enbrel® PFS**, comparativamente com o placebo ($p < 0,001$).

Alterações radiográficas foram avaliadas no estudo de artrite psoriásica. Radiografias das mãos e dos pulsos foram obtidas no início do estudo e em 6, 12 e 24 meses. Em uma análise na qual todos os pacientes que saíram do estudo por qualquer razão foram considerados como tendo progredido, a porcentagem de pacientes sem progressão (alteração ETS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi superior no grupo **Enbrel® PFS**, comparativamente com o grupo do placebo (73 % vs. 47%, respectivamente, $p \leq 0,001$).

O efeito de **Enbrel® PFS** na progressão radiográfica foi mantido em pacientes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. O abrandamento dos danos articulares-periféricos foi observado em pacientes com envolvimento poliarticular simétrico.

O tratamento com **Enbrel® PFS** resultou em melhoria da função física durante o estudo duplo-cego, e este benefício foi mantido durante a exposição a longo prazo de até 2 anos.

Não há evidência suficiente da eficácia de **Enbrel® PFS** em pacientes com espondilite anquilosante-simile e artrite mutilante nas artropatias psoriásicas devido ao pequeno número de pacientes estudados.

Não foi realizado nenhum estudo em pacientes com artrite psoriásica usando o esquema posológico de 50 mg uma vez por semana. A evidência de eficácia para este esquema posológico nessa população de pacientes tem sido baseada nos dados de estudos realizados em pacientes com espondilite anquilosante.

Pacientes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de **Enbrel® PFS** na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos randomizados, duplo-cegos comparando a administração de 25 mg de **Enbrel® PFS** com placebo. Num total, 401 pacientes foram incluídos, dos quais 203 receberam o tratamento com **Enbrel® PFS**.

O maior destes ensaios ($n = 277$) incluiu pacientes com idade entre 18 e 70 anos com espondilite anquilosante ativa definida com a pontuação da escala visual análoga (VAS) ≥ 30 para a média de duração e intensidade da rigidez matinal mais a pontuação VAS ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global do paciente; média dos valores VAS para dor nas costas noturna e dor nas costas total; média de 10 perguntas sobre o Índice Funcional na Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI).

Os pacientes que receberam DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar com doses estáveis. Pacientes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Doses de 25 mg de **Enbrel® PFS** (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 pacientes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios da Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) (avaliações globais do paciente, dor nas costas, BASDAI e inflamação) e ausência de deterioração no domínio restante. Para as respostas de ASAS 50 e 70 utilizou-se os mesmos critérios, com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.

Comparado ao placebo, o tratamento com **Enbrel® PFS** resultou em melhora significativa no ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 após 2 semanas do início da terapia.

Entre os doentes com espondilite anquilosante que receberam **Enbrel® PFS** as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (Semana 2) e foram mantidas através de 6 meses de terapia. As respostas foram semelhantes em pacientes que receberam ou não terapias concomitantes no início do estudo.

Resultados similares foram obtidos em 2 estudos menores de espondilite anquilosante.

Num quarto estudo duplo-cego, controlado por placebo com 356 pacientes com espondilite anquilosante ativa, avaliaram-se a eficácia e a segurança de 50 mg de **Enbrel® PFS** (2 injeções subcutâneas de 25 mg) administrados uma vez por semana versus 25 mg de **Enbrel® PFS** administrados duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia para os regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Pacientes adultos com psoríase em placas

A segurança e a eficácia de **Enbrel® PFS** nos pacientes com psoríase em placas foram avaliadas em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. A avaliação final primária de eficácia nos três estudos foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que atingiu o PASI 75 (ou seja, pelo menos uma melhora de 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase [PASI] em relação ao basal) em 12 semanas.

O Estudo 1 foi um estudo de fase 2 em pacientes com psoríase em placas ativa, mas clinicamente estável, envolvendo $\geq 10\%$ da área de superfície corpórea e com ≥ 18 anos de idade. Cento e doze (112) pacientes foram

randomizados para receber uma dose de 25 mg de **Enbrel® PFS** (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana por 24 semanas.

O Estudo 2 foi um estudo de fase 3 e avaliou 652 pacientes com psoríase crônica em placas utilizando os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1 com a adição de um PASI mínimo de 10 na seleção. **Enbrel® PFS** foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana por 6 meses consecutivos. Durante as 12 primeiras semanas do período de tratamento duplo-cego, os pacientes receberam placebo ou uma das três doses de **Enbrel® PFS** acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com **Enbrel® PFS** em regime cego (25 mg duas vezes por semana); os pacientes nos grupos de tratamento ativo continuaram até a Semana 24 na dose para a qual foram originalmente randomizados.

O Estudo 3 foi um estudo de fase 3 e avaliou 583 pacientes e utilizou os mesmos critérios de inclusão do Estudo 2. Os pacientes desse estudo receberam uma dose de 25 mg ou 50 mg de **Enbrel® PFS** ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam **Enbrel® PFS** 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24 semanas.

No Estudo 1, o grupo tratado com **Enbrel® PFS** apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes com resposta PASI 75 na Semana 12 (30%) em comparação ao grupo placebo (2%) ($p < 0,0001$). Em 24 semanas, 56% dos pacientes do grupo **Enbrel® PFS** haviam atingido PASI 75 em comparação a 5% dos que receberam placebo. Os principais resultados dos Estudos 2 e 3 são apresentados a seguir.

RESPOSTAS DOS PACIENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2 E 3

Resposta	Estudo 2					Estudo 3		
	Enbrel® PFS					Enbrel® PFS		
	Placebo	25 mg 2x/sem n = 166	50 mg 2x/sem n = 162	25 mg 2x/sem n = 162	50 mg 2x/sem n = 164	25 mg 2x/sem n = 193	50 mg 2x/sem n = 196	25 mg 2x/sem n = 196
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , doença ausente ou praticamente ausente, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

* $p < 0,0001$ em comparação ao placebo

a. Não foram feitas comparações estatísticas com o placebo na Semana 24 no Estudo 2 pois o grupo placebo original começou a receber **Enbrel® PFS** 25 mg 2x/semana da Semana 13 à Semana 24.

b. DSGA (*Dermatologist Static Global Assessment*). Doença ausente ou praticamente ausente definidos como 0 ou 1 em uma escala de 0 a 5.

Entre os pacientes com psoríase em placas que receberam **Enbrel® PFS**, as respostas significativas em relação ao placebo ficaram aparentes na primeira visita (2 semanas) e foram mantidas durante as 24 semanas de terapia.

O Estudo 2 também teve um período de descontinuação do medicamento durante o qual foi interrompido o tratamento dos pacientes que atingiram uma melhora do PASI de no mínimo 50% na Semana 24. Os pacientes foram observados fora do tratamento para ocorrência de rebote (PASI $\geq 150\%$ do basal) e tempo para recorrência (definida como perda de no mínimo metade da melhora obtida entre o basal e a Semana 24). Durante o período de descontinuação, os sintomas da psoríase retornaram gradativamente com uma mediana do tempo para recorrência da doença de 3 meses. Não foi observado rebote da doença nem eventos adversos sérios relacionados à psoríase. Houve algumas evidências que confirmaram o benefício do retratamento com **Enbrel® PFS** nos pacientes que responderam inicialmente ao tratamento.

No Estudo 3, a maioria dos pacientes (77%) inicialmente randomizados para 50 mg duas vezes por semana e cuja dose do **Enbrel® PFS** foi reduzida na Semana 12 para 25 mg duas vezes por semana mantiveram a resposta PASI 75 até a Semana 36. Nos pacientes que receberam 25 mg duas vezes por semana durante todo o estudo, a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre as Semanas 12 e 36.

Em estudos de extensão abertos de longo prazo (até 34 meses) nos quais **Enbrel® PFS** foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram mantidas e a segurança foi comparável a dos estudos de curto prazo.

Pacientes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de **Enbrel® PFS** foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 211 pacientes pediátricos, com idade entre 4 a 17 anos, com psoríase em placas moderada a grave (conforme definido pela pontuação sPGA ≥ 3, envolvendo ≥ 10% da área de superfície corpórea, e PASI ≥ 12). Os pacientes tinham histórico de tratamento por fototerapia ou terapia sistêmica, ou estavam inadequadamente controlados pela terapia tópica.

Os pacientes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de **Enbrel® PFS** ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um maior número de pacientes randomizados para tratamento com **Enbrel® PFS** apresentou respostas positivas para a eficácia (por exemplo, PASI 75) do que aqueles randomizados para receberem placebo.

RESULTADOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM PSORÍASE EM PLACAS EM 12 SEMANAS

	Enbrel® PFS 0,8 mg/kg uma vez por semana (N=106)	Placebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "ausente" ou "mínimo", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA - Avaliação Global Estática Realizada pelo Médico

^a p<0,0001 comparado com o placebo

Após um período de 12 semanas de tratamento duplo-cego, todos os pacientes entraram em um estudo aberto e receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de **Enbrel® PFS** uma vez por semana, por mais 24 semanas. As respostas observadas durante o estudo aberto foram semelhantes às respostas observadas durante período duplo-cego.

Durante um período de retirada randomizado, significativamente mais pacientes re-randomizados para receberem placebo experimentaram recidiva da doença (perda de resposta PASI 75) em comparação com os pacientes re-randomizados para receberem **Enbrel® PFS**. Com a continuação da terapia, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

A segurança e eficácia a longo prazo de **Enbrel® PFS** 0,8 mg/kg (até 50 mg), uma vez por semana, foram avaliadas em uma extensão de estudo aberto com 181 pacientes pediátricos com psoríase em placas por 2 anos, além do estudo de 48 semanas exposto acima. A experiência de longo prazo com **Enbrel® PFS** foi, em geral, comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou novos dados de segurança.

Referências

Heijde D.V.D., Landewe R., Einstein S., et al. Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis After Up to Two Years of Treatment With Etanercept. *Arthritis & Rheumatism*. v.58 (5), p. 1324–1331. May 2008.

Barthon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. v.343 (22). p. 1586-1593. November 30, 2000.

Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 63: p.1594–1600. 2004.

Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 340:c147. 2010.

Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 17: p. 9–17. 2006.

Gorman JDG, Sack KE, Davis JR JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med*, v. 346, No. 18. p.1349-1356. May 2, 2002.

Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. *Arch Dermatol.* v. 139, p. 1627-1632. Dec 2003.

Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 50 (2), p. 353–363. February 2004.

Kietz DA, Pepmueller PH, Moore PH. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis.* 61:171–173. 2002.

Klareskog L, Jager JP, Gough A, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* v. 363. February 28, 2004.

Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised Trial. *The Lancet.* v. 356. July 29, 2000.

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 130: p.478-486. 1999.

Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 358: p. 241-51. 2008.

Papp KA, Tyring S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology.* 152, p.1304–1312. 2005.

Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol.* 143:p.719-726. 2007.

Heijde DVD, Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 65: p. 1572–1577. 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Enbrel® PFS é uma proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano com o fragmento Fc, produzida por tecnologia de DNA recombinante em um sistema mamífero de expressão em células de ovário de hamster chinês. Trata-se de um dímero de uma proteína químérica, obtido por engenharia genética pela fusão do domínio de ligação extracelular do receptor 2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) com o domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões CH₂ e CH₃, mas não possui a região CH₁ da IgG1.

Enbrel® PFS é solúvel em água e seu peso molecular aparente é de 150 quilodaltons.

Mecanismo de ação

Enbrel® PFS é a forma dimérica solúvel do receptor p75 do TNF que pode ligar-se a duas moléculas diferentes: TNF α e linfotoxina-alfa [LT α](TNF β).

Enbrel® PFS inibe a ligação do TNF (TNF α) e da linfotoxina-alfa [LT α] (TNF β) aos receptores de TNF na superfície celular, tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo. O TNF é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Os níveis do TNF no fluido sinovial de pacientes com artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil estão elevados. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo as células T, resultou em níveis aumentados do TNF nas lesões psoriásicas em comparação aos níveis na pele não envolvida.

Existem dois receptores naturais diferentes para o TNF (TNFRs), uma proteína de 55 quilodaltons (p55) e outra de 75 quilodaltons (p75), que existem naturalmente como moléculas monoméricas na superfície celular e sob a forma solúvel. A atividade biológica do TNF depende da ligação a um ou ambos receptores da superfície celular.

Enbrel® PFS também pode modular respostas biológicas, controladas por outras moléculas de etapas posteriores da cadeia (por ex.: citocinas, moléculas de adesão ou proteinases), que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Enbrel® PFS inibe a atividade do TNF *in vitro* e tem demonstrado alterar vários modelos animais de inflamação, entre eles, o de artrite induzida por colágeno em camundongos.

Farmacocinética

Absorção

Enbrel® PFS é absorvido lentamente do local da administração subcutânea, atingindo concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%.

Distribuição

Após uma dose única subcutânea de 25 mg de **Enbrel® PFS**, a média da concentração sérica máxima em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{mL}$ e a área sob a curva (AUC) foi de $235 \pm 96,6 \mu\text{h/mL}$. A proporcionalidade à dose ainda não foi avaliada formalmente, mas não há saturação aparente do processo de depuração ao longo do intervalo de doses.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração subcutânea é de $13,9 \pm 9,4$ litros.

Após a administração contínua de **Enbrel® PFS** em pacientes com artrite reumatoide ($n=25$) por 6 meses, na dose de 25 mg duas vezes por semana, o nível mediano observado foi de $3,0 \mu\text{mL}$ (variação entre 1,7 e 5,6 μmL). Com base nos dados disponíveis, alguns pacientes podem apresentar aumento de duas a cinco vezes nos níveis séricos com a administração repetida.

Eliminação

Enbrel® PFS é depurado lentamente do organismo. A meia-vida é de aproximadamente 80 horas.

A depuração é de cerca de $175 \pm 116 \text{ mL/h}$ em pacientes com artrite reumatoide e de $131 \pm 81 \text{ mL/h}$ em voluntários saudáveis.

Após a administração de etanercepte radiomarcado a pacientes e voluntários o composto radioativo é eliminado na urina.

Disfunção renal ou hepática

Embora haja eliminação de radioatividade na urina após a administração de etanercepte radiomarcado a pacientes e voluntários, não foi observado aumento nas concentrações de **Enbrel® PFS** em pacientes com insuficiência renal aguda ou falência hepática. A presença de insuficiência renal ou hepática não deve requerer modificação de dose.

Sexo

Não há diferença farmacocinética aparente entre homens e mulheres.

Relação concentração-efeito

As concentrações séricas no estado de equilíbrio de 1 a 2 mg/L de **Enbrel® PFS** estão associadas a efeito ideal e são obtidas com as doses de 25 mg, duas vezes por semana. Em um estudo cruzado, aberto, de dose única e de dois tratamentos em 28 voluntários saudáveis, foi observado que **Enbrel® PFS** administrado em injeção única de 50 mg/mL é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/mL.

O tempo médio estimado para início de ação de **Enbrel® PFS** é de 2 semanas, podendo se modificar a depender da gravidade dos sintomas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao **Enbrel® PFS** ou a qualquer componente da formulação do produto.

Enbrel® PFS é contraindicado em pacientes com septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia (ver itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

O tratamento com **Enbrel® PFS** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas sérias, incluindo infecções crônicas ou localizadas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Infecções

Foram relatadas infecções sérias, incluindo septicemia e tuberculose com o uso de **Enbrel® PFS** (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Algumas dessas infecções foram fatais. Essas infecções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Os pacientes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com **Enbrel® PFS** devem ser atentamente monitorizados. A administração do medicamento deve ser descontinuada se o paciente desenvolver uma infecção séria. Os médicos devem ter cautela ao considerar o uso deste medicamento em pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que possam predispor a infecções (ver itens **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Tratamento concomitante com anakinra: A administração concomitante de **Enbrel® PFS** e anakinra foi associada a um risco aumentado de infecções sérias e neutropenia. Essa combinação não demonstrou aumento no benefício clínico, portanto esse uso não é recomendado (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Tratamento concomitante com abatacepte: Nos estudos clínicos, a administração concomitante da terapia com o abatacepte e o **Enbrel® PFS** resultou em incidências aumentadas de eventos adversos sérios. Essa combinação ainda não demonstrou maior benefício clínico; o uso não é recomendado (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Granulomatose de Wegener

Em um estudo controlado por placebo de 180 pacientes com granulomatose de Wegener, a adição do **Enbrel® PFS** ao tratamento padrão (incluindo ciclofosfamida e esteroides em dose elevada) não foi mais eficaz que o tratamento padrão sozinho. O grupo de pacientes que recebeu o **Enbrel® PFS** apresentou mais doenças malignas não cutâneas de vários tipos do que o grupo de pacientes que recebeu apenas o tratamento padrão. Não se recomenda o uso do **Enbrel® PFS** no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hepatite alcoólica

Em um estudo com 48 pacientes hospitalizados tratados com **Enbrel® PFS** ou placebo para hepatite alcoólica moderada a grave [pontuação média no Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD) = 25], **Enbrel® PFS** não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos pacientes tratados com **Enbrel® PFS** foi significativamente maior após 6 meses. Também houve mais infecções no grupo tratado com etanercepte. O uso de **Enbrel® PFS** em pacientes para o tratamento da hepatite alcoólica não é recomendado. Médicos devem ter cuidado quando o **Enbrel® PFS** for usado em pacientes que apresentem hepatite alcoólica moderada a grave.

A tampa da agulha da seringa e da caneta preenchida contém látex (borracha natural seca). Os pacientes ou seus cuidadores devem entrar em contato com o médico antes de usar o Enbrel® PFS se a tampa da agulha for manuseada ou se o Enbrel® PFS for administrado a alguém com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou possível ao látex.

Precauções

Reações alérgicas

Foram relatadas reações alérgicas associadas à administração de **Enbrel® PFS**. Se ocorrer alguma reação anafilática ou alérgica séria, descontinuar imediatamente a administração do medicamento (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Imunossupressão

Existe a possibilidade das terapias anti-TNF, incluindo o **Enbrel® PFS**, comprometerem a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas, pois o TNF é responsável pela mediação da inflamação e pela modulação de respostas imunológicas celulares.

Doenças malignas e desordens linfoproliferativas

Doenças malignas sólidas e hematopoiéticas (exceto cânceres de pele)

No período pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas em diversos órgãos. Nos estudos clínicos controlados com antagonistas do TNF, foram observados mais casos de linfoma entre os pacientes que receberam o antagonista do TNF do que entre os controles. No entanto, a ocorrência foi rara e o período para acompanhamento dos pacientes do grupo placebo foi mais curto que o do grupo que recebeu a terapia com antagonista do TNF. Casos de leucemia têm sido reportados em pacientes tratados com antagonistas do TNF. Há um aumento no risco de linfoma e leucemia em pacientes com artrite reumatoide com doença inflamatória altamente ativa e de longa duração, o que complica a estimativa de risco. A análise *post hoc* de um estudo clínico de artrite reumatoide com **Enbrel® PFS** não confirmou nem excluiu o aumento do risco de doenças malignas.

Doenças malignas (particularmente linfomas de Hodgkin e não Hodgkin), algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que receberam tratamento com antagonistas do TNF, incluindo **Enbrel® PFS**. A maioria dos pacientes recebeu imunossupressores concomitantemente.

Com base no que se sabe atualmente, não se pode excluir um possível risco de desenvolvimento de linfomas ou outras doenças malignas sólidas ou hematopoiéticas em pacientes tratados com um antagonista do TNF.

Cânceres de pele

Foi relatado câncer de pele melanoma e não melanoma (CPNM) em pacientes tratados com antagonistas do TNF incluindo o **Enbrel® PFS**. Casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel foram relatados com baixa frequência em pacientes tratados com **Enbrel® PFS**. Exame de pele periódico é recomendado para todos os pacientes que possuem maior risco para câncer de pele.

Combinando resultados de grupos controlados de estudos clínicos com **Enbrel® PFS**, mais casos de CPNM foram observados em pacientes recebendo **Enbrel® PFS** quando comparados com pacientes controles, particularmente em pacientes com psoríase.

Reações hematológicas

Foram relatados casos raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplástica, dos quais alguns evoluíram para óbito, em pacientes tratados com **Enbrel® PFS**. Deve-se ter cuidado com pacientes que estejam sendo tratados com **Enbrel® PFS** e que tenham história pregressa de discrasias sanguíneas. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar aconselhamento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções (por ex.: febre persistente, dor de garganta, hematomas, sangramento, palidez) durante o tratamento com **Enbrel® PFS**. Esses pacientes devem ser avaliados com urgência, inclusive com a realização de hemograma completo; se as discrasias sanguíneas forem confirmadas, **Enbrel® PFS** deve ser descontinuado.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com **Enbrel® PFS** pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Vacinações

Em um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo e randomizado em pacientes com artrite psoriásica, 184 pacientes também receberam uma vacina polissacarídica pneumocócica multivalente na Semana 4. Nesse estudo, a maioria dos pacientes com artrite psoriásica tratados com **Enbrel® PFS** apresentou resposta imunológica de células B eficaz à vacina polissacarídica pneumocócica, mas os títulos do agregado foram um pouco mais baixos e menos pacientes apresentaram aumento de duas vezes dos títulos em comparação aos que não receberam **Enbrel® PFS**. Não se sabe qual o significado clínico dessas observações. Vacinas com microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente a este medicamento. Se possível, atualizar as vacinações dos pacientes pediátricos de acordo com as normas locais atuais antes do início da terapia com **Enbrel® PFS**.

Transtornos neurológicos

Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos que avaliassem o tratamento com **Enbrel® PFS** em pacientes com esclerose múltipla, estudos clínicos com outros antagonistas do TNF em pacientes com esclerose múltipla demonstraram aumento da atividade da doença. Ocorreram relatos raros de distúrbios desmielinizantes do Sistema Nervoso Central (SNC) em pacientes tratados com **Enbrel® PFS** (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Adicionalmente, ocorreram relatos muito raros de polineurapatias desmielinizantes periféricas (incluindo a síndrome de Guillain-Barré). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, ao prescrever terapia com **Enbrel® PFS** a pacientes com doença desmielinizante preexistente ou de início recente ou àqueles pacientes considerados como tendo um risco aumentado de desenvolver distúrbios desmielinizantes.

Insuficiência cardíaca congestiva

Houve relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que recebem **Enbrel® PFS**. Dois estudos clínicos de grande porte que avaliaram o uso de **Enbrel® PFS** no tratamento de ICC foram encerrados precocemente devido à falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um desses estudos sugerem uma possível tendência à piora da ICC nos pacientes designados para o tratamento com **Enbrel® PFS**. Além disso, um estudo clínico que avaliou o uso de infliximabe (um anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-alfa) no tratamento da ICC foi encerrado precocemente devido ao aumento da mortalidade entre os pacientes tratados com infliximabe. Os médicos devem ter cautela ao usar **Enbrel® PFS** em pacientes que também sofrem de ICC.

Infecções

Os pacientes devem ser avaliados para infecções antes, durante e depois do tratamento com **Enbrel® PFS**, levando-se em consideração que a meia-vida de eliminação do etanercepte média é de 80 horas (desvio-padrão de 28 horas; intervalo de 7 a 300 horas).

Infecções oportunistas, incluindo infecção fúngica invasiva, foram relatadas em pacientes recebendo **Enbrel® PFS**. Em alguns casos, as infecções oportunistas e fúngicas não foram reconhecidas, e isto resultou em atraso no tratamento apropriado, às vezes resultando em morte. Em muitos dos relatos, os pacientes também receberam medicamentos concomitantes incluindo imunossupressores. Em avaliações de pacientes para infecções, os profissionais de saúde devem considerar o risco do paciente para infecções oportunistas relevantes (p.ex. exposição a micoses endêmicas).

Tuberculose (TB)

A tuberculose (incluindo a apresentação disseminada e a extrapulmonar) foi observada em pacientes que receberam agentes bloqueadores do TNF, incluindo **Enbrel® PFS**. A tuberculose pode ser devido à reativação da TB latente ou à nova infecção.

Antes do início da terapia com **Enbrel® PFS**, qualquer paciente com risco aumentado de TB deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de uma infecção por TB latente deve ser iniciada antes da terapia com **Enbrel® PFS**. Alguns pacientes que apresentaram teste negativo para tuberculose latente antes de receberem **Enbrel® PFS** desenvolveram tuberculose ativa. Os médicos devem monitorizar os pacientes que estão recebendo **Enbrel® PFS** para os sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo os pacientes que apresentaram teste negativo para infecção de tuberculose latente.

As diretrizes locais aplicáveis devem ser consultadas. Os pacientes com artrite reumatoide parecem ter uma taxa aumentada de TB.

Reativação da Hepatite B

Foi relatada reativação da hepatite B em pacientes previamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV) e que receberam concomitantemente agentes anti-TNF, incluindo **Enbrel® PFS**. A maioria desses relatos ocorreu em pacientes que recebiam concomitantemente outros medicamentos que suprimem o sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação da hepatite B. Os pacientes com risco de infecção pelo HBV devem ser avaliados para evidências anteriores de infecção pelo HBV antes de iniciar a terapia anti-TNF.

Deve-se ter cautela ao administrar o **Enbrel® PFS** em pacientes previamente infectados com o HBV. Esses pacientes devem ser monitorados em busca de sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV.

Piora da hepatite C

Há relatos de piora da hepatite C em pacientes que receberam o **Enbrel® PFS**, embora não se tenha estabelecido uma relação causal com o **Enbrel® PFS**.

Hipoglicemia em pacientes tratados para diabetes

Foi relatada hipoglicemia após iniciação de **Enbrel® PFS** em pacientes recebendo medicação para diabetes, sendo necessária redução da medicação antidiabetes em alguns desses pacientes.

Gravidez

Ainda não se estabeleceu o uso seguro de **Enbrel® PFS** durante a gravidez. Um registro de **Enbrel® PFS** sobre gravidez comparou as taxas de defeitos congênitos maiores em recém-nascidos vivos de mães com doenças reumáticas ou psoríase expostas a **Enbrel® PFS** no primeiro trimestre (n=319) versus às não expostas a **Enbrel®** durante a gravidez (n=144). O *odds ratio* ajustado e completo dos defeitos congênitos maiores foi de 2,77 (IC 95% 1,04-7,35) e, quando removidos os distúrbios genéticos e cromossômicos conhecidos, a razão foi de 2,49 (IC 95% 0,92-6,68). Os dados não mostraram aumento da taxa de malformações menores e nenhum padrão de malformações maiores ou menores. Além disso, não houve aumento nas taxas de déficit de crescimento intrauterino ou pós-natal ou atraso no desenvolvimento pós-natal. **Enbrel® PFS** deve ser usado em grávidas se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o feto.

O etanercepte atravessa a placenta e foi detectado no soro de crianças nascidas de pacientes tratadas com **Enbrel® PFS** durante a gravidez. O impacto clínico deste fato é desconhecido, no entanto, as crianças podem ter um risco aumentado de infecção. A administração de vacinas vivas atenuadas a crianças, durante 16 semanas após a última dose de **Enbrel® PFS** da mãe, geralmente não é recomendada.

Enbrel® PFS é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O uso seguro de **Enbrel® PFS** durante a lactação ainda não foi estabelecido. Foi relatada excreção de etanercepte no leite materno após a administração subcutânea. Após a administração subcutânea à ratas em lactação, o etanercepte foi excretado no leite e detectado no soro dos filhotes. Como as imunoglobulinas e muitos outros medicamentos podem ser excretados no leite materno, deve-se optar entre descontinuar a amamentação ou descontinuar **Enbrel® PFS** durante o período de amamentação.

Uso em crianças

Enbrel® PFS não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade (ver itens **1. INDICAÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Para informações de segurança pediátrica específicas com relação a doenças malignas, vacinações e doença inflamatória intestinal, ver item **Precauções**.

Uso em idosos

Não se recomenda ajuste posológico específico de **Enbrel® PFS** de acordo com a idade do paciente.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos do uso de **Enbrel® PFS** sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de etanercepte. Esses estudos não são viáveis pois animais podem desenvolver anticorpos para etanercepte, que é uma proteína humana.

Mutagenicidade

Foram conduzidos estudos de mutagênese *in vitro* e *in vivo* e não foi observada nenhuma evidência de atividade mutagênica.

Prejuízo à fertilidade

Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para avaliar o efeito de etanercepte para a fertilidade.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tratamento concomitante com anakinra: Foi observado que pacientes tratados com **Enbrel® PFS** e anakinra tiveram uma taxa maior de infecções sérias quando comparados com pacientes que foram tratados apenas com **Enbrel® PFS** (dados históricos). Adicionalmente, em um estudo duplo-cego placebo controlado em pacientes recebendo terapia de base com metotrexato, observou-se que os pacientes tratados com **Enbrel® PFS** e anakinra tinham uma taxa maior de infecções sérias e neutropenia do que os pacientes tratados apenas com **Enbrel® PFS** (ver item **Advertências – 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tratamento concomitante com abatacepte: Nos estudos clínicos, a administração concomitante da terapia com o abatacepte e o **Enbrel® PFS** resultou em incidências aumentadas de eventos adversos sérios. Essa combinação ainda não demonstrou maior benefício clínico; o uso não é recomendado (ver item **Advertências – 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tratamento concomitante com sulfassalazina: Em um estudo clínico com pacientes que tinham recebido doses estabelecidas de sulfassalazina, para os quais **Enbrel® PFS** foi acrescentado, observou-se neste grupo diminuição estatisticamente significante da contagem média de leucócitos em comparação aos grupos tratados com **Enbrel® PFS** ou sulfassalazina isoladamente. A significância clínica desta interação não é conhecida.

Ausência de Interações

Em estudos clínicos envolvendo pacientes adultos com artrite reumatoide, não foram observadas interações ao se administrar **Enbrel® PFS** com glicocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato.

O metotrexato não altera a farmacocinética de **Enbrel® PFS**.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas nos estudos com digoxina e varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a solução injetável sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.

Manter a seringa e a caneta preenchida na embalagem para proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Enbrel® PFS é uma solução injetável límpida a levemente opalescente, incolor ou amarelada, e pode conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Na caneta preenchida, a solução pode ser visualizada pela janela de inspeção.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Enbrel® PFS deve ser usado apenas por via subcutânea.

Enbrel® PFS deve ser administrado por via subcutânea na coxa, abdômen ou braço. A cada nova aplicação, usar um local diferente a, pelo menos, 3 cm do local anterior. NÃO aplicar a injeção em áreas em que a pele estiver sensível, com hematoma, avermelhada ou endurecida.

As pessoas responsáveis pelo cuidado do paciente ou os próprios pacientes que irão administrar **Enbrel® PFS** devem ser orientados quanto às técnicas de aplicação. Caso a medicação tenha de ser administrada pelo próprio paciente ou pela pessoa responsável pelo seu cuidado, recomenda-se que a primeira injeção seja administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

Antes da injeção, **Enbrel® PFS** deve ficar à temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida até que **Enbrel® PFS** atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a levemente opalescente, transparente ou amarela clara, e pode conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Na caneta preenchida, a solução pode ser visualizada pela janela de inspeção.

Na ausência de estudos de incompatibilidade, **Enbrel® PFS** não deve ser misturado a outros medicamentos.

Instruções para Preparo e Administração da Seringa Preenchida

Este item está dividido nos seguintes subitens:

Introdução

Passo 1: Preparo antes da administração

Passo 2: Escolha do local da administração

Passo 3: Administração da solução de **Enbrel® PFS**

Passo 4: Descarte dos materiais

Introdução

As orientações a seguir explicam como preparar e administrar **Enbrel® PFS**. Estas orientações devem ser lidas com atenção e seguidas passo a passo. O médico ou seu assistente irão orientá-lo sobre as técnicas de administração do medicamento em si mesmo (autoadministração) ou em uma criança. Não tente aplicar a injeção sem estar certo de que compreendeu como preparar e administrar o medicamento.

A solução de **Enbrel® PFS** não deve ser misturada com nenhum outro medicamento antes do uso.

Passo 1: Preparo antes da administração

1. Escolha uma superfície de trabalho plana, limpa e bem-iluminada.
2. Retire do refrigerador a embalagem com as seringas preenchidas do **Enbrel® PFS** e coloque-a sobre a superfície de trabalho plana. Retire uma seringa preenchida e um lenço umedecido com álcool e coloque-os sobre a superfície de trabalho. Não agite a seringa preenchida de **Enbrel® PFS**. Recoloque a embalagem com as seringas preenchidas que não foram utilizadas de volta no refrigerador (2°C a 8°C). Se tiver dúvidas quanto ao armazenamento do produto, entre em contato com o médico, a enfermeira ou o farmacêutico para mais orientações.
3. Verifique a data de validade na seringa preenchida. Se a data de validade estiver vencida, não use a seringa preenchida e entre em contato com o farmacêutico para orientações.
4. Espere 15 a 30 minutos para permitir que o **Enbrel® PFS** na seringa preenchida atinja a temperatura ambiente. NÃO remova a tampa da agulha enquanto a seringa estiver em repouso. Aguardar até que a solução atinja a temperatura ambiente faz com que a injeção seja mais confortável para o paciente. Não aqueça o **Enbrel® PFS** de nenhuma outra forma (por exemplo, não use forno de microondas ou água quente).
5. Reúna os outros materiais que você precisará para a injeção. Entre eles estão o lenço umedecido com álcool fornecido no cartucho do **Enbrel® PFS** e um chumaço de algodão ou gaze.
6. Lave as mãos com sabão e água quente.
7. Examine a solução na seringa preenchida. Ela deve estar límpida ou levemente opalescente, transparente ou amarela clara, e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Esta aparência é normal para **Enbrel® PFS**. Não utilize a solução se estiver desbotada, turva, ou se outras partículas além das descritas acima estiverem presentes. Se você estiver preocupado com a aparência da solução, entre em contato com o farmacêutico para orientações.

Passo 2: Escolha do local da administração

1. Os três locais recomendados para a administração do **Enbrel® PFS** usando a seringa preenchida são: (1) a face anterior da parte média da coxa; (2) o abdome, com exceção da área de 5 cm ao redor do umbigo e (3) a região externa do braço (ver Diagrama 1). Para a autoinjeção não se deve usar a região externa do braço.

Diagrama 1



FRENTE COSTAS

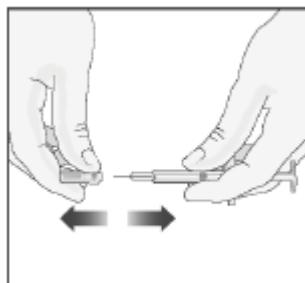
2. A cada nova aplicação, escolha um local diferente, a pelo menos 3 cm de distância do local de aplicação anterior. Não aplique a injeção em áreas em que a pele esteja sensível, com hemATOMA, avermelhada ou endurecida. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias.
3. Se você ou a criança tem psoríASE, deve tentar não administrar diretamente o produto em nenhuma placa cutânea saliente, espessa, avermelhada ou com descamação (“lesões cutâneas da psoríASE”).

Passo 3: Injeção da solução do Enbrel® PFS

1. Limpe o local onde o **Enbrel® PFS** será injetado com um lenço umedecido com álcool fazendo movimentos circulares. NÃO toque mais nessa região antes da aplicação da injeção.
2. Pegue a seringa preenchida da superfície de trabalho plana. Retire a tampa da agulha puxando firmemente em linha reta (ver Diagrama 2). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a tampa da agulha durante a sua retirada evitando danos a agulha.

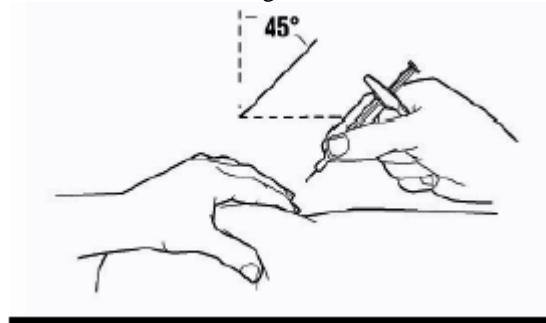
Quando a tampa da agulha é removida, pode haver uma gota da solução no fim da agulha; isso é normal. Não toque na agulha nem deixe que ela toque em nenhuma superfície. Não toque nem empurre o êmbolo. Isso pode provocar extravasamento do líquido.

Diagrama 2



3. Faça uma prega na área limpa da pele quando estiver seca e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como um lápis.
4. Com um movimento rápido e curto, empurre a agulha toda na pele em um ângulo entre 45° e 90° (ver Diagrama 3). Com a experiência, você encontrará o ângulo que é mais confortável para você. Tenha cuidado para não empurrar a agulha na pele muito lentamente, ou com muita força.

Diagrama 3



5. Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, solte a pele. Com a mão livre, segure a seringa próxima à base para estabilizar. Então empurre lentamente o êmbolo para injetar toda a solução em uma velocidade estável (ver Diagrama 4).

Diagrama 4



6. Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha tendo o cuidado de mantê-la no mesmo ângulo em que foi inserida. Pode ocorrer um pequeno sangramento no local da administração. Você pode pressionar um chumaço de algodão ou gaze sobre o local da administração por 10 segundos. NÃO esfregue o local da administração. Se necessário você pode cobrir o local da administração com um curativo.

Passo 4: Descarte dos materiais

- A seringa preenchida é para administração única. A seringa e a agulha NUNCA devem ser reutilizadas. NUNCA reencapar a agulha. Descarte a agulha e a seringa conforme orientação do médico, enfermeira ou farmacêutico.

Todas as dúvidas devem ser esclarecidas por um médico, enfermeira ou farmacêutico que estejam familiarizados com **Enbreli® PFS**.

Instruções para Preparo e Administração da Caneta Preenchida

Este item está dividido nos seguintes subitens:

Passo 1: Preparo antes da administração de Enbrel® PFS

Passo 2: Escolha do local de administração

Passo 3: Administração da solução de Enbrel® PFS

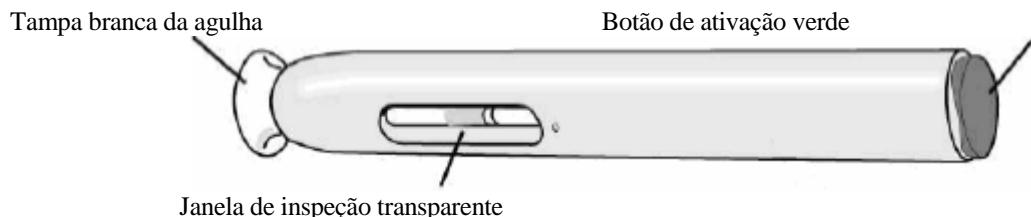
Passo 4: Descarte da caneta MYCLIC® usada

Introdução

As instruções abaixo explicam como usar a caneta MYCLIC® para administrar **Enbrel® PFS**. Leia cuidadosamente as instruções e siga o passo a passo. Seu médico ou enfermeiro dirá como você deve administrar o **Enbrel® PFS**. Não tente administrar a injeção até ter certeza de que você entendeu como usar a caneta MYCLIC® de forma adequada. Caso tenha dúvidas sobre como aplicar a injeção, peça ajuda ao médico ou enfermeiro.

Diagrama 1

Caneta preenchida MYCLIC®



Passo 1: Preparo antes da administração de Enbrel® PFS

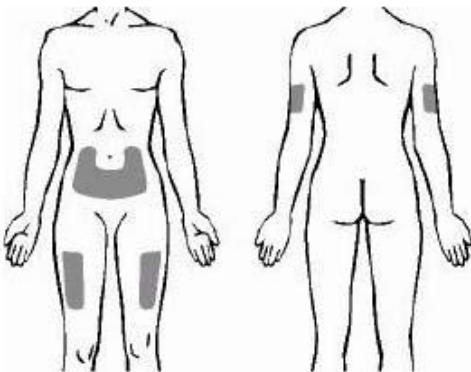
1. Escolha um local limpo, plano e bem iluminado.
 2. Reúna os itens que você precisará para sua administração e coloque-os no local escolhido:
 - a. Uma caneta preenchida e um lenço umebedido com álcool (pegue esses itens na embalagem da caneta preenchida que você mantém no refrigerador). Não agite a caneta.
 - b. Um chumaço de algodão ou gaze.
 3. Inspecione a solução da caneta olhando através da janela de inspeção transparente. A solução deve ser límpida ou levemente opalescente, incolor ou amarela clara, e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Esta aparência é normal para **Enbrel® PFS**. Não utilize a solução se estiver desbotada, turva, ou se outras partículas além das descritas acima estiverem presentes. Se você estiver preocupado com a aparência da solução, contate seu farmacêutico para assistência.
 4. Deixe a tampa da agulha no lugar e espere aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de **Enbrel® PFS** na caneta alcance a temperatura ambiente. Não aqueça de outra forma. Aguardar até que a solução atinja a temperatura ambiente faz com que a injeção seja mais confortável para você. **Sempre deixe a caneta fora do alcance e da visão de crianças.**

Enquanto espera a solução da caneta alcançar a temperatura ambiente, leia o Passo 2 (abaixo) e escolha um local para a administração.

Passo 2: Escolha do local de administração (ver Diagrama 2)

- O local recomendado para a administração é no meio da parte frontal das coxas. Caso prefira, você poderá usar como alternativa a área da barriga, mas certifique-se de escolher um local com pelo menos 5 cm de distância do umbigo. Caso outra pessoa esteja aplicando a injeção, a área externa na parte superior do braço pode ser usada.

Diagrama 2



- Cada nova injeção deve ser administrada a pelo menos 3 cm de distância de onde você aplicou na última vez. Não injete em locais moles, com machucados ou duros. Evite locais com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil manter um registro dos locais de administração anteriores).
- Caso tenha psoríase, você deve tentar não aplicar a injeção diretamente em qualquer local que apresente elevações, espessamento, vermelhidão ou esteja com aparência escamosa.

Passo 3: Administração da solução de Enbrel® PFS

- Depois de esperar aproximadamente 15 a 30 minutos para a solução na caneta alcançar a temperatura ambiente, lave suas mãos com água e sabão.
- Limpe o local da administração com o lenço umedecido com álcool com movimentos circulares e deixe secar. Não toque novamente essa área até a administração.
- Pegue a caneta e remova a tampa branca puxando-a até que saia completamente (ver Diagrama 3). Para evitar dano à agulha que está dentro da caneta, não dobre a tampa branca da agulha enquanto estiver removendo a tampa e não a coloque de volta depois de removida. Após a retirada da tampa da agulha, você verá uma proteção de segurança roxa da agulha estendendo-se levemente no final da caneta. A agulha permanecerá protegida dentro da caneta até que esta seja ativada.

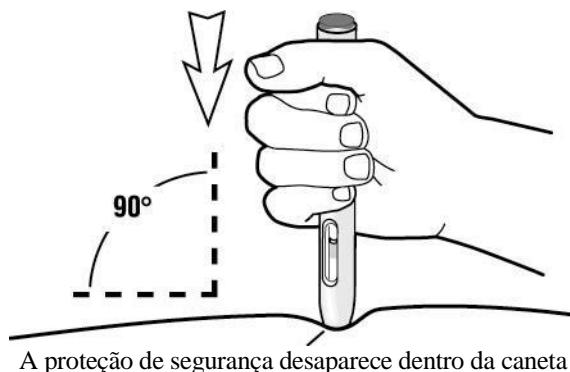
Diagrama 3



- Beliscar levemente a pele entre o polegar e o dedo indicador da mão livre pode tornar a injeção mais fácil e confortável.
- Sem pressionar o botão verde de ativação no topo da caneta**, segure a caneta em um ângulo reto (90°) no local de administração e pressione firmemente a abertura da caneta contra a pele para que a proteção de segurança da agulha seja empurrada completamente para dentro da caneta. Será observada uma leve depressão

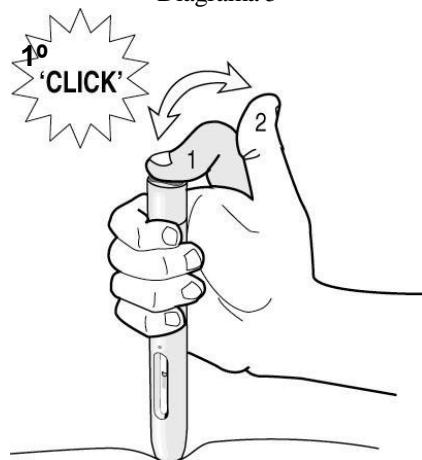
na pele (ver Diagrama 4). Note que o botão verde de ativação permanecerá travado e a caneta não será ativada, ao menos que a proteção da agulha seja empurrada completamente para dentro da caneta.

Diagrama 4



- Enquanto empurra firmemente a caneta contra a pele para garantir que a proteção de segurança da agulha esteja completamente dentro da caneta, com o polegar pressione o botão verde no topo da caneta para iniciar a injeção. Ao ouvir o primeiro click, **solte imediatamente** o botão verde (ver Diagrama 5).

Diagrama 5



- Ao soltar o botão verde, **continue a segurar firmemente a caneta contra sua pele até ouvir um segundo clique**, ou até 10 segundos após o primeiro clique (o que ocorrer primeiro), para que sua administração esteja completa (ver Diagrama 6). A partir deste momento, você poderá levantar a caneta de sua pele. Conforme você levantar a caneta, a proteção de segurança roxa da agulha irá automaticamente se estender para cobrir a caneta (ver Diagrama 7).

Diagrama 6

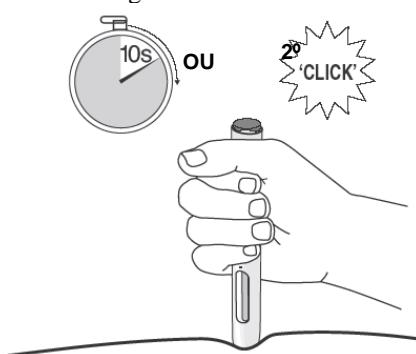
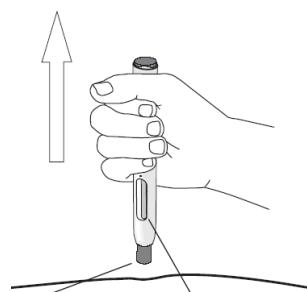


Diagrama 7



Proteção de segurança da agulha se estende para cobrir a agulha

A janela de inspeção ficará roxa

Observação: Lembre-se de retirar seu polegar do botão ao ouvir o primeiro clique, senão não haverá um segundo clique quando a injeção estiver completa. Você não precisará manter seu polegar no botão para injetar o **Enbrel® PFS**.

8. A janela de inspeção da caneta deverá estar completamente roxa, confirmando que a dose foi injetada corretamente. Caso a janela não esteja completamente roxa, contate o enfermeiro ou o farmacêutico para assistência, uma vez que a caneta pode não ter injetado completamente a solução de **Enbrel® PFS**. Não tente usar a caneta novamente e não tente usar outra caneta sem o consentimento do enfermeiro ou farmacêutico.
9. Caso você observe um pouco de sangue no local de administração, você deverá pressionar o local da administração com um chumaço de algodão ou gaze durante 10 segundos. Não esfregue o local da administração.

Passo 4: Descarte da caneta MYCLIC® usada

- A caneta deve ser usada apenas uma vez – ela nunca deverá ser reutilizada. Descarte a caneta usada conforme as instruções de seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Em caso de dúvida, converse com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que estejam familiarizados com **Enbrel® PFS**.

Posologia

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatoide

A dose recomendada para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 50 mg de **Enbrel® PFS** por semana, administrada uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de **Enbrel® PFS** duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo) em injeção subcutânea.

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite psoriásica ou espondilite anquilosante

A dose recomendada para pacientes adultos com artrite psoriásica ou espondilite anquilosante é de 50 mg de **Enbrel® PFS** por semana, administrada uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de **Enbrel® PFS** duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo) em injeção subcutânea.

O uso de metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, antiinflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com **Enbrel® PFS** em adultos.

A dose de 25 mg uma vez por semana produz uma resposta mais lenta e pode ser menos efetiva.

Pacientes adultos com psoríase em placas

A dose de **Enbrel® PFS** é de 50 mg uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg ou em duas injeções de 25 mg administradas aproximadamente ao mesmo tempo) ou de 25 mg administrada duas vezes por semana (com 72 a 96 horas de intervalo) como uma injeção subcutânea. Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas seguido, se necessário, por uma dose de 50 mg uma vez por semana ou de 25 mg duas vezes por semana.

Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseado no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. No uso intermitente, os ciclos de tratamento subsequentes ao ciclo inicial devem usar dose de 50 mg uma vez por semana ou de 25 mg duas vezes por semana.

Na indicação de retratamento, a dose deve ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

População pediátrica

A dose de **Enbrel® PFS** para pacientes pediátricos é baseada no peso corporal. Pacientes com menos de 62,5 kg devem receber doses precisas na base de mg/kg usando a apresentação de Enbrel® 25 mg em frasco-ampola (pó liófilo e solução diluente para injeção) (ver abaixo posologia para indicação específica). Pacientes com 62,5 kg ou mais podem receber dose fixa utilizando as apresentações de **Enbrel® PFS** em seringa preenchida ou caneta preenchida.

Glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com **Enbrel® PFS**. O uso concomitante de metotrexato e doses mais altas de **Enbrel® PFS** não foram estudados em pacientes pediátricos.

Enbrel® PFS não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade.

Psoríase em placas pediátrica

- Uso em menores (≥ 8 e < 18 anos)

A dose recomendada para pacientes pediátricos de 8 a 17 anos com psoríase em placas é de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana durante um período máximo de 24 semanas. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentaram resposta após 12 semanas.

Se o retratamento for indicado, as referidas orientações sobre a duração do tratamento devem ser seguidas. A dose deve ser de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) uma vez por semana.

Uso em pacientes idosos (≥ 65 anos) e em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Não é necessário ajuste de dose.

Caso o paciente tenha esquecido de aplicar uma dose de **Enbrel® PFS**, deve-se aplicar a próxima dose assim que se lembrar. Depois, deve-se continuar o tratamento de **Enbrel® PFS** de acordo com a prescrição. Não se deve aplicar uma dose dupla de **Enbrel® PFS** para compensar a dose que foi esquecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

PACIENTES ADULTOS

A proporção de descontinuação do tratamento devido a reações adversas nos estudos clínicos controlados em pacientes com artrite reumatoide foi semelhante, tanto no grupo que recebeu **Enbrel® PFS**, como no grupo placebo.

Reações no local da administração

Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com **Enbrel® PFS** apresentaram incidência significantemente maior de reações no local da administração (eritema e/ou prurido, dor ou inchaço) do que os que receberam placebo. A frequência de reações no local da administração foi maior no primeiro mês, diminuindo posteriormente. Em estudos clínicos, estas reações são geralmente transitórias e com duração média de 4 dias. Alguns pacientes que apresentaram reações no local da injeção também apresentaram reações no local de injeções anteriores.

Na experiência pós-comercialização, também foram observados sangramentos e hematomas no local da administração do tratamento com **Enbrel® PFS**.

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e fatais. Entre os patógenos mencionados estão bactérias, micobactérias (incluindo a da tuberculose), vírus e fungos. Infecções oportunistas também foram relatadas incluindo a fúngica invasiva, parasitárias (incluindo protozoários), viral (incluindo herpes zoster), bacterianas (incluindo *Listeria*, *Legionella*), e infecções micobacterianas atípicas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As

infecções fúngicas invasivas mas comumente relatadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

Nos estudos controlados em pacientes com artrite reumatoide, as taxas relatadas de infecções sérias (fatais, que resultaram em risco de vida ou que necessitaram de hospitalização ou antibioticoterapia intravenosa) e não sérias foram semelhantes para os grupos tratados com **Enbrel® PFS** e placebo, quando ajustadas de acordo com a duração da exposição. Infecções do trato respiratório superior foram as infecções não sérias mais frequentemente relatadas.

Os dados de um estudo clínico em pacientes com septicemia estabelecida sugerem que o tratamento com **Enbrel® PFS** pode aumentar a mortalidade nesses pacientes.

Doenças malignas e desordens linfoproliferativas

Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas afetando diversos locais.

Existem relatos de doenças malignas em um estudo clínico de pacientes em tratamento para granulomatose de Wegener (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Advertências**).

Autoanticorpos

Em estudos controlados, houve aumento da porcentagem de pacientes que desenvolveram novos anticorpos antinucleares positivos (ANA) ($\geq 1:40$), novos anticorpos anti-DNA de dupla fita positivos e novos anticorpos anticardiolipina em comparação aos pacientes que receberam placebo. Esses pacientes não apresentaram nenhum sinal característico de uma nova doença autoimune. Não se sabe qual o impacto do tratamento a longo prazo com **Enbrel® PFS** sobre o desenvolvimento de doenças autoimunes.

Raros relatos foram descritos em pacientes, incluindo portadores de fator reumatoide positivo, que desenvolveram autoanticorpos adicionais em conjunção com síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide clinicamente manifesto e confirmado por biópsia (ver também tabela a seguir com outras reações adversas).

Outras reações adversas

A lista a seguir de efeitos indesejáveis suspeitos baseia-se em estudos clínicos e/ou relatos espontâneos pós-comercialização:

Tabela de reações adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Muito rara $< 1/10.000$	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele)		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, sepse e infecção parasitária)	Tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fúngicas invasivas, infecções bacterianas, microbacterianas atípicas, infecções virais e Legionela) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)		Listeria, reativação da hepatite B

Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)			Câncer de pele não melanoma (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Melanoma (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)		Carcinoma de célula de Merkel (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Anemia aplástica (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	
Distúrbios do sistema imunológico		Reações alérgicas (<u>ver abaixo</u> Transtornos da pele e do tecido subcutâneo), formação de autoanticorpo	Vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo broncoespasmo, sarcoidose)		Síndrome de ativação de macrófagos
Distúrbios do sistema nervoso				Convulsões, eventos desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)		
Distúrbios visuais			Uveíte, esclerite			
Distúrbios cardíacos				Piora de insuficiência cardíaca congestiva		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			Doença pulmonar intersticial (incluindo fibrose pulmonar e pneumonite)			
Distúrbios hepatobiliares				Enzimas hepáticas elevadas, hepatite autoimune		

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido	<i>Rash</i> cutâneo, urticária, angiodema, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos), erupção psoriásica	Vasculite cutânea (incluindo vasculite leucocitoclástica), Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme	Necrólise epidérmica tóxica	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo				Lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discoide, síndrome do tipo lúpus		
Distúrbios gerais e condições locais de administração	Reações no local de aplicação (incluindo eritema, coceira, dor e inchaço)	Febre				

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

- Efeitos indesejáveis em pacientes pediátricos com psoríase em placas

Em um estudo de 48 semanas com 211 crianças com idade entre 4 a 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os eventos adversos relatados foram similares aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Ainda não foi estabelecida a dose máxima tolerável de **Enbrel® PFS** em humanos. Em um estudo de endotoxemia, doses únicas intravenosas de até 60 mg/m^2 foram administradas a voluntários saudáveis sem evidências de toxicidade dose-limitante. O nível de dose mais elevado avaliado em pacientes com artrite reumatoide foi uma dose de ataque, por via intravenosa, de 32 mg/m^2 , seguida de doses de 16 mg/m^2 ($\sim 25 \text{ mg}$), por via subcutânea, administradas duas vezes por semana.

Durante os estudos clínicos em pacientes com artrite reumatoide não foi observada toxicidade dose-limitante.

Não há antídoto conhecido para **Enbrel® PFS**.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0274

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura - CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
São Paulo – SP – Brasil
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park, Irlanda

Embalado (emb. primária) por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Langenargen, Alemanha

Embalado (emb. secundária) por:

Wyeth Pharmaceuticals
Havant, Reino Unido

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
Itapevi – SP – Brasil
CNPJ nº 61.072.393/0039-06

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ENBPFS_21

S@C
08000-160625
sacwy@wyeth.com
www.wyeth.com.br

Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/05/2015		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	07/04/2015	0304366155	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	16/05/2015	<ul style="list-style-type: none"> • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 	VPS	50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS 50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH X 1,0 ML + SIST APLIC PLAS (PEN) + 4 LENÇOS
06/02/2015	0114527154	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	06/02/2015	0114527154	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS 50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH X 1,0 ML + SIST APLIC PLAS (PEN) + 4 LENÇOS
21/08/2014	0690300142	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	21/08/2014	0690300142	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS 50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH X 1,0 ML + SIST APLIC PLAS (PEN) + 4 LENÇOS
10/06/2014	0461131144	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	29/05/2013	0432323138	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	19/05/2014	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VP/VPS	50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS 50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH X 1,0 ML + SIST APLIC PLAS (PEN) + 4 LENÇOS
17/04/2014	0295140141	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/04/2014	0295140141	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS 50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH X 1,0 ML + SIST APLIC PLAS (PEN) + 4 LENÇOS



11/03/2014	0173812147	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	11/03/2014	0173812147	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH C/ AGU X 1,0 ML + 4 LENÇOS 50 MG SOL INJ CT 4 SER PREENCH X 1,0 ML + SIST APLIC PLAS (PEN) + 4 LENÇOS
------------	------------	--	------------	------------	--	--	------------------	--------	---