

Enbrel®

Laboratórios Pfizer Ltda.

Pó Liófilo Injetável

25 mg



ENBREL[®]
etanercepte

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



APRESENTAÇÃO

Cartucho contendo 4 estojos, unidos 2 a 2. Cada estojo contém 1 frasco-ampola com pó liófilo injetável contendo 25 mg de etanercepte, 1 seringa preenchida com 1 mL de água para injetáveis (diluyente), 1 agulha, 1 adaptador e 2 lenços umedecidos com álcool.

Peso Líquido: 77 mg por frasco

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada frasco-ampola contém 25 mg de etanercepte.

Excipientes: manitol, sacarose e trometamol.

Diluyente: água para injetáveis.

Não contém conservante.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Adultos com artrite reumatoide**

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

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

Espondiloartrite Axial

- **Adultos com espondilite anquilosante**

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

- **Adultos com espondiloartrite axial não radiográfica**

Enbrel® é indicado para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave não radiográfica com sinais de inflamação conforme indicado pela elevação de proteína C reativa (PCR) e/ou alteração à ressonância magnética, que tenham apresentado uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional.

- **Adultos com artrite psoriásica**

Enbrel® é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica. Enbrel® pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia.

- **Adultos com psoríase em placas**

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

- **Pacientes pediátricos com psoríase em placas**

Enbrel® é indicado para o tratamento de psoríase crônica grave em placas em crianças e adolescentes a partir de 6 anos de idade que estão inadequadamente controlados ou são intolerantes a outra terapia sistêmica ou fototerapia.

- **Pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil**

Enbrel® está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil com curso poliarticular em crianças e adolescentes a partir de 2 anos de idade que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs (drogas antirreumáticas modificadoras da doença).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes adultos com artrite reumatoide

A eficácia de Enbrel® 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 (DMARDs). Doses de 10 mg ou 25 mg de Enbrel® 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 de ACR 20 e 50 foram superiores em pacientes tratados com Enbrel® no mês 3 e no mês 6 comparado aos pacientes tratados com placebo (ACR 20: Enbrel® 62% e 59%, placebo 23% e 11%, no mês 3 e no mês 6, respectivamente; ACR 50: Enbrel® 41% e 40%, placebo 8% e 5% em 3 e 6 meses, respectivamente, p <0,01 Enbrel® vs. placebo em todos os pontos temporais para ambas as respostas, ACR 20 e ACR 50).

Cerca de 15% dos indivíduos que receberam Enbrel® atingiram uma resposta de 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®, as respostas clínicas surgiram geralmente dentro de 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre duraram por 3 meses. Uma dose resposta foi observada; os resultados com 10 mg

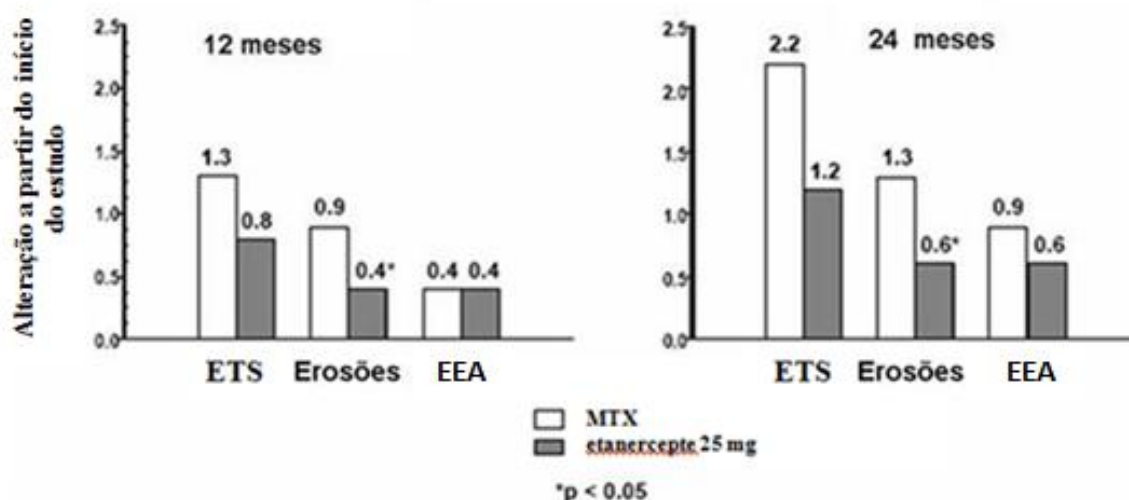
foram intermediários entre placebo e 25 mg. Enbrel® foi significativamente melhor que placebo em todos os componentes dos critérios de resposta do ACR, bem como outras medidas de atividade de artrite reumatoide não incluídas nos critérios de resposta do ACR, tal como a rigidez matinal. O Health Assessment Questionnaire (HAQ), que incluiu incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado geral de saúde, e status dos subdomínios de saúde associado à artrite foi administrado a cada 3 meses durante o estudo. Todos os subdomínios do HAQ mostraram melhora no grupo tratado com Enbrel® comparativamente ao grupo controle, em 3 e 6 meses.

Após a interrupção do uso de Enbrel®, 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® após períodos de descontinuações de, no máximo, 24 meses resultou na mesma magnitude das respostas que em pacientes que receberam Enbrel® sem interrupção. Respostas duráveis continuadas foram observadas por até 10 anos em estudos de extensão abertos, quando os pacientes receberam tratamento com Enbrel® sem interrupção.

A eficácia de Enbrel® 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® 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 mantidas até um máximo de 24 meses. A melhora clínica, incluindo início da ação do Enbrel® 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 pacientes tinham um grau de incapacidade moderado, com média de pontuação de 1,4 a 1,5 no HAQ. O tratamento com Enbrel® 25 mg resultou numa melhoria substancial em 12 meses, com cerca de 44% dos pacientes 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 (ETS) 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® apresentou consistentemente menor efeito sobre danos estruturais do que a dose de 25 mg. Enbrel® 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato no grau de erosão para 12 e 24 meses. As diferenças entre metotrexato e Enbrel® 25 mg no ETS e no EEA não foram estatisticamente significativas. Os resultados são mostrados na figura abaixo.

PROGRESSÃO RADIOGRÁFICA: COMPARAÇÃO ENTRE ENBREL® vs. METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE COM <3 ANOS DE 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® (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® 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 à DMARD, com exceção ao metotrexato.

Pacientes do grupo tratado com a associação de Enbrel® 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 em cada um dos grupos de terapia isolada. A combinação de Enbrel® com metotrexato também apresentou vantagens em relação à monoterapia com Enbrel® e à monoterapia com metotrexato após 24 meses.

RESULTADOS DE EFICÁCIA CLÍNICA NO MÊS 12: COMPARAÇÃO ENTRE ENBREL® vs. METOTREXATO vs. ENBREL® EM COMBINAÇÃO COM METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE DE 6 MESES A 20 ANOS DE DURAÇÃO

Desfecho	metotrexato (n=228)	Enbrel® (n=223)	Enbrel® + metotrexato (n=231)
Resposta ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Pontuação no início do estudo ^b	5,5	5,7	5,5
Pontuação na Semana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Remissão ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ			
Início do estudo	1,7	1,7	1,8
Semana 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Pacientes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não respondedores.

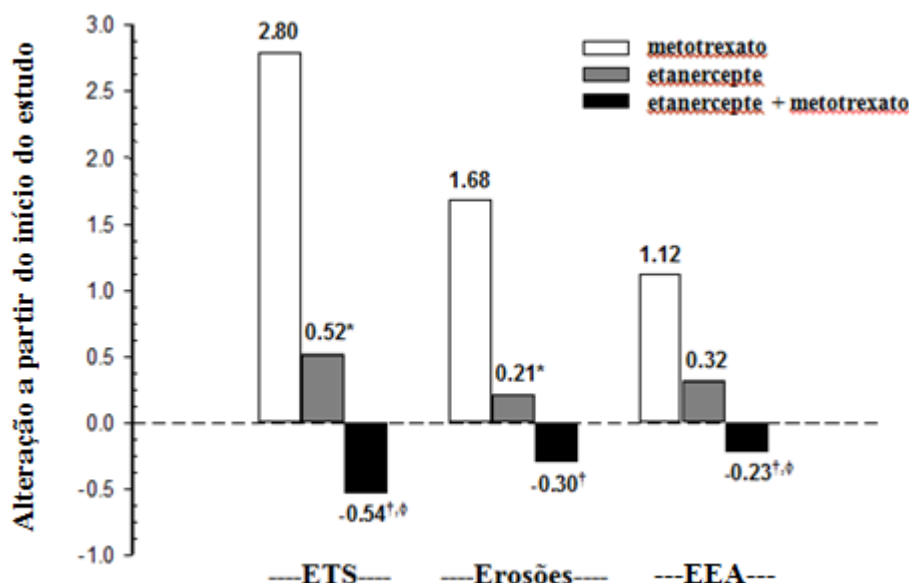
b: Os valores para Pontuação de Atividade da Doença (DAS) são médios.

c: Remissão é definida como DAS<1,6.

Comparação emparelhada dos valores de p: † = p<0,05 para comparação de Enbrel® + metotrexato vs. metotrexato e φ = p<0,05 para comparação com Enbrel® + metotrexato vs. Enbrel®.

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

PROGRESSÃO RADIOGRÁFICA: COMPARAÇÃO ENTRE ENBREL® vs. METOTREXATO vs. ENBREL® EM COMBINAÇÃO COM METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE DE 6 MESES A 20 ANOS DE DURAÇÃO (RESULTADO DE 12 MESES)



Comparação emparelhada dos valores de p: * = $p < 0,05$ para comparação de Enbrel® vs. metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparação de Enbrel® + metotrexato vs. metotrexato e ‡ = $p < 0,05$ para comparação de Enbrel® + metotrexato vs. Enbrel®.

Vantagens significativas para o uso de Enbrel® em associação ao metotrexato em comparação ao uso isolado de Enbrel® e ao uso isolado de metotrexato também foram observadas após 24 meses. Do mesmo modo, também foram observadas vantagens significativas para Enbrel® em monoterapia comparativamente a metotrexato em monoterapia após 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 que não apresentaram progressão (alteração ETS $\leq 0,5$) aos 24 meses foi superior no grupo tratado com Enbrel® associado ao metotrexato comparado aos grupos que receberam ou somente Enbrel® ou somente metotrexato (62%, 50% e 36%, respectivamente, $p < 0,05$).

A diferença entre somente Enbrel® e somente metotrexato também foi significativa ($p < 0,05$). 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® 50 mg (2 injeções 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® uma vez por semana e 153 pacientes receberam 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia dos dois regimes de tratamento com Enbrel® 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.

População pediátrica com artrite idiopática juvenil

A segurança e a eficácia de Enbrel® foram avaliadas em um estudo de duas partes em 69 crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular que tiveram vários tipos de acometimento de artrite idiopática juvenil.

Foram incluídos pacientes entre 4 e 17 anos de idade, com artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, de moderada a grave, refratária ou intolerante a metotrexato; os pacientes permaneceram com uma dose estável de uma única droga anti-inflamatória não esteroidal e/ou prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/dia ou máximo de 10 mg).

Na 1ª parte, todos os pacientes receberam 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg por dose) de Enbrel® por via subcutânea duas vezes por semana. Na 2ª parte, os pacientes com uma resposta clínica no dia 90 foram randomizados para continuar recebendo Enbrel® ou receber placebo durante quatro meses e foram avaliados para agudização da doença.

As respostas foram medidas usando a ACR Pedi 30, definida como melhora $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e piora $\geq 30\%$ em não mais do que um de seis critérios de artrite idiopática juvenil, incluindo contagem de articulações acometidas, limitação de movimento, avaliação global do médico e paciente/pais, avaliação funcional, e Velocidade de Hemossedimentação (VHS). Recidiva da doença foi definida como piora $\geq 30\%$ em três de seis critérios para artrite idiopática juvenil e melhora de $\geq 30\%$ em não mais de um de seis critérios de artrite idiopática juvenil e um mínimo de 2 articulações acometidas.

Na 1ª parte do estudo, 51 de 69 (74%) pacientes demonstraram uma resposta clínica e passaram para 2ª parte. Na 2ª parte, 6 de 25 pacientes (24%) que continuaram recebendo Enbrel® recidivaram da doença em comparação com 20 de 26 (77%) dos pacientes que receberam placebo ($p = 0,007$). No início da 2ª parte, o tempo médio para recidiva foi ≥ 116 dias para os pacientes que receberam Enbrel® e 28 dias para os pacientes que receberam placebo. Cada componente dos critérios de AIJ piorou no braço que recebeu placebo e permaneceu estável ou melhorou no braço que continuou a receber Enbrel®. Os dados sugerem a possibilidade de uma maior taxa de recidiva entre aqueles pacientes com VHS inicial elevado.

Dos pacientes que mostraram resposta clínica em 90 dias e entraram para a 2ª parte do estudo, alguns dos que receberam Enbrel® continuaram melhorando do mês 3 ao mês 7, enquanto aqueles que receberam placebo não melhoraram.

Em um estudo aberto, de extensão de segurança, 58 pacientes pediátricos do estudo acima referido (a partir de 4 anos de idade no momento da inscrição) continuaram a receber o Enbrel® por até 10 anos. Taxas de eventos adversos graves e infecções graves não aumentaram com a exposição em longo prazo.

Em outro estudo aberto de braço único ($n = 127$), 60 pacientes com oligoartrite estendida (OE) (15 pacientes de 2 a 4 anos de idade, 23 pacientes de 5 a 11 anos de idade e 22 pacientes de 12 a 17 anos de idade), 38 pacientes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 pacientes com artrite psoriásica (12 a 17 anos de idade) foram tratados com Enbrel® numa dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente por 12 semanas. Em cada um dos subtipos de AIJ, a maioria dos pacientes atendeu aos critérios ACR Pedi 30 e demonstrou melhora clínica em desfechos secundários, como número de articulações doloridas e avaliação global do médico. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos de AIJ.

Dos 127 pacientes no estudo original, 109 participaram do estudo de extensão aberto e foram acompanhados por mais 8 anos, para um total de até 10 anos. Ao final do estudo de extensão, 84/109 (77%) pacientes haviam concluído o estudo; 27 (25%) enquanto tomavam Enbrel® ativamente, 7 (6%) haviam retirado o tratamento devido à doença baixa/inativa; 5 (5%) tinham reiniciado o Enbrel® após uma retirada anterior do tratamento; e 45 (41%) interromperam o Enbrel® (mas permaneceram em observação); 25/109 (23%) pacientes descontinuaram definitivamente o estudo. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo original foram geralmente mantidas para todos os desfechos de eficácia durante todo o período de acompanhamento. Os pacientes que tomavam Enbrel® ativamente puderam entrar em um período de retratamento de retirada opcional uma vez durante o estudo de extensão com base no julgamento do investigador da resposta clínica. Trinta pacientes entraram no período de retirada. Foi relatado que 17 pacientes tiveram exacerbação (definida como $\geq 30\%$ de piora em pelo menos 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com $\geq 30\%$ de melhora em não mais do que 1 dos 6 componentes restantes e um mínimo de 2 articulações ativas); o tempo médio para exacerbação após a retirada de Enbrel® foi de 190 dias. Treze pacientes foram retratados e o tempo médio de retratamento da retirada foi estimado em 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos de dados, esses resultados devem ser interpretados com cautela.

Uma malignidade, a doença de Hodgkin, foi relatada no primeiro ano do estudo de extensão em um paciente com AIJ OE de 18 anos de idade. O número (taxa ajustada à exposição por 100 pacientes-ano) de eventos adversos graves, doenças malignas e infecções graves foi 40 (5,85 EP100PY), 1 (0,15 EP100PY) e 14 (2,05 EP100PY), respectivamente. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos de AIJ.

Não foram feitos estudos em pacientes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapia contínua com Enbrel® naqueles que não responderam dentro dos 3 primeiros meses da terapia com Enbrel® nem para avaliar a combinação com metotrexato. Além disso, os estudos não foram conduzidos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de Enbrel® após seu uso em longo prazo em pacientes com AIJ.

A segurança em longo prazo com monoterapia com Enbrel® ($n = 103$), Enbrel® mais metotrexato ($n = 294$), ou monoterapia com metotrexato ($n = 197$) foi avaliada por até três anos em um registro de 594 crianças de 2 a 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 dos quais tinham entre 2 a 3 anos de idade. Em geral, as infecções foram

mais comumente relatadas em pacientes tratados com Enbrel® comparado ao metotrexato (3,8 versus 2%), e as infecções associadas ao uso de Enbrel® eram de natureza mais grave.

Pacientes adultos com artrite psoriásica

A eficácia de Enbrel® 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 reumatóides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriásica assimétrica; ou (5) espondilite anquilosante.

Os pacientes também tinham psoríase em placa com lesão ≥ 2 cm de diâmetro. Tinham sido tratados com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os pacientes que estavam em uso de metotrexato no momento (estável por ≥ 2 meses) poderiam continuar recebendo uma dose estável de ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Doses de 25 mg de Enbrel® (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatóide) 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 de extensão aberto, de longo prazo, com 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 (PsACR).

RESPOSTAS DE PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA EM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO		
	Porcentagem de Pacientes	
	Placebo	Enbrel® ^a
Resposta - Artrite Psoriásica	n=104	n=101
ACR 20		
Mês 3	15	59 ^b
Mês 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mês 3	4	38 ^b
Mês 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mês 3	0	11 ^b
Mês 6	1	9 ^c
PsARC		
Mês 3	31	72 ^b
Mês 6	23	70 ^b

a: 25 mg de Enbrel® SC duas vezes por semana

b: $p < 0,001$, Enbrel® vs. placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel® vs. placebo

Entre os pacientes com artrite psoriásica que receberam Enbrel®, as respostas clínicas foram evidentes na primeira visita (4 semanas) e mantidas durante 6 meses de terapia. Enbrel® 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 pacientes 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®, 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®, comparativamente com o grupo do placebo (73 % vs. 47%, respectivamente, $p \leq 0,001$).

O efeito de Enbrel® 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.



ALTERAÇÃO MÉDIA (DP) ANUALIZADA A PARTIR DO INÍCIO NA PONTUAÇÃO TOTAL DE SHARP (ETS)

Tempo	Placebo (n=104)	Enbrel® (n=101)
Mês 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

DP=desvio-padrão

a: p=0,0001

O tratamento com Enbrel® 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® em pacientes com espondilite anquilosante-símile 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® na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos randomizados, duplo-cegos comparando a administração de 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana com placebo. Num total, 401 pacientes foram incluídos, dos quais 203 receberam o tratamento com Enbrel®.

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® (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® resultou em melhora significativa no ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 após 2 semanas do início da terapia.

RESPOSTAS DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO		
	Porcentagem de Pacientes	
Resposta - Espondilite Anquilosante	Placebo n=139	Enbrel® n=138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel® vs. placebo		
b: p=0,002, Enbrel® vs. placebo		

Entre os pacientes com espondilite anquilosante que receberam Enbrel® 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® (2 injeções subcutâneas de 25 mg) administrados uma vez por semana *versus* 25 mg de Enbrel® 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 espondiloartrite axial não radiográfica

Estudo 1

A eficácia de Enbrel® em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica (EANR) foi avaliada em um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego com duração de 12 semanas. O estudo avaliou 215 pacientes adultos (população por intenção de tratar modificada) com espondiloartrite axial não radiográfica ativa - EANR (18 a 49 anos), definida pelos pacientes que cumprem com os critérios de classificação ASAS (Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite) para espondiloartrite axial, mas que não cumprem os critérios modificados de Nova York para espondiloartrite axial. Os pacientes deveriam também apresentar uma resposta inadequada para dois ou mais AINEs. No período de duplo-cego, os pacientes receberam 50 mg de Enbrel® semanalmente ou placebo por 12 semanas. A primeira medida de eficácia (ASAS 40) foi 40% de melhora em pelo menos três dos quatro domínios de ASAS e ausência de deterioração na remissão dos domínios. Ressonâncias magnéticas da articulação sacro-ilíaca e da coluna foram realizadas para se avaliar a inflamação no início do estudo na semana 12. O período duplo-cego foi seguido pelo período aberto no qual os pacientes receberam 50 mg de Enbrel® semanalmente por um período adicional de até 92 semanas.

A comparação do tratamento com placebo e Enbrel® resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhora significativa também foi observada para a remissão parcial de ASAS e BASDAI 50. Os resultados de 12 semanas são apresentados na tabela abaixo:

Resposta de Eficácia em Estudo Placebo-Controlado de pacientes com EANR: Percentual de pacientes que alcançaram os desfechos

Estudo clínico placebo-controlado Respostas na semana 12	Placebo n=106 a 109*	Enbrel® n=103 a 105*
ASAS**40	15,7	32,4 ^b

ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Alguns pacientes não forneceram os dados completos para cada desfecho.

** ASAS = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite.

*** Índice de atividade da doença da espondilite anquilosante de Bath.

A: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ e c: $< 0,05$, respectivamente entre Enbrel® e placebo.

Na semana 12, houve uma melhora significativa estatisticamente na pontuação (Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá) para articulação sacro-ilíaca medida pela ressonância magnética para pacientes tratados com Enbrel®. A variação média ajustada a partir da linha de base foi de 3,8 para pacientes tratados com Enbrel® (n=95) versus 0,8 para pacientes tratados com placebo (n=105) $p < 0,001$.

A saúde, qualidade de vida e capacidade física foram avaliadas utilizando o BASFI (Índice funcional da espondilite anquilosante de Bath), EuroQol 5D e questionários SF-36. Enbrel® apresentou uma grande melhora estatisticamente significativa na BASFI, EQ5D na Contagem Global de Estado de Saúde e do SF-36 Contagem de Componente Físico desde o início até a semana 12 comparado com o placebo.

As respostas clínicas entre pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica que receberam Enbrel® foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e foram mantidas até 2 anos da terapia. Melhorias na saúde relacionadas com qualidade de vida e função física também foram mantidas até 2 anos de terapia. Os dados de 2 anos não revelaram quaisquer novas descobertas de segurança.

Estudo 2

Este estudo multicêntrico, aberto, de fase 4, de 3 períodos avaliou a retirada e o retratamento de Enbrel® em pacientes com EANR ativa que obtiveram uma resposta adequada [doença inativa definida como Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (ASDAS) proteína C reativa (PCR) inferior a 1,3] após 24 semanas de tratamento.

209 pacientes adultos com EANR ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles pacientes que atendem aos critérios de classificação de espondiloartrite axial da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (ASAS) (mas não atendem aos critérios modificados de Nova Iorque para EA), tendo achados de ressonância magnética positivos (inflamação ativa na ressonância magnética altamente sugestiva de sacroileíte associada com espondiloartrite axial) e/ou PCR positiva (definida como proteína C reativa de alta sensibilidade [PCR] > 3 mg/L) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR maior ou igual a 2,1 na visita de triagem, receberam abertamente Enbrel® 50 mg semanalmente mais AINE usado de forma estável na dosagem anti-inflamatória ideal tolerada por 24 semanas no Período 1. Também era necessário que os pacientes tivessem uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na semana 24, 119 (57%) pacientes atingiram a doença inativa e entraram no Período 2, fase de retirada de 40 semanas, em que os indivíduos interromperam o etanercepte, mas mantiveram o AINE de base. A principal medida de eficácia foi a ocorrência de exacerbação (definida como uma taxa de ASDAS – VHS (velocidade de hemossedimentação de eritrócitos) superior ou igual a 2,1) dentro de 40 semanas após a suspensão do Enbrel®. Os pacientes com exacerbação foram tratados novamente com Enbrel® 50 mg semanalmente por 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de pacientes com ≥ 1 exacerbação aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) dos pacientes apresentaram exacerbação em qualquer momento dentro de 40 semanas após a retirada de Enbrel®.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 foi estimar o tempo de exacerbação após a retirada do Enbrel® e, adicionalmente, comparar o tempo de exacerbação para os pacientes do Estudo 1 que cumpriram os requisitos de entrada na fase de retirada do Estudo 2 e a continuação da terapia com Enbrel®.

O tempo médio para a exacerbação após a suspensão do Enbrel® foi de 16 semanas (IC de 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos pacientes no Estudo 1 que não tiveram o tratamento interrompido experimentaram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes ao Período 2 do Estudo 2. O tempo para exacerbação foi



estatisticamente significativamente menor em indivíduos que descontinuaram o tratamento com Enbrel® (Estudo 2) em comparação com indivíduos que receberam tratamento contínuo com etanercepte (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 pacientes que entraram no Período 3 e foram tratados novamente com Enbrel® 50 mg semanalmente por 12 semanas, 62% (54/87) atingiram a doença inativa, com 50% deles atingindo-a em 5 semanas (IC de 95%: 4-8 semanas).

Pacientes adultos com psoríase em placas

A segurança e a eficácia de Enbrel® 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 à Fase 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® (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® 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® acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel® 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® ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam Enbrel® 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24 semanas.

No Estudo 1, o grupo tratado com Enbrel® 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® 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

	Estudo 2					Estudo 3		
	Placebo	Enbrel®				Placebo	Enbrel®	
		25 mg 2x/sem	50 mg 2x/sem	50 mg 2x/sem	50 mg 2x/sem		25 mg 2x/sem	50 mg 2x/sem
Resposta	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196
PASI 50, %	Sem 12	Sem 12	Sem 24 ^a	Sem 12	Sem 24 ^a	Sem 12	Sem 12	Sem 12
PASI 75, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
DSGA ^b , doença ausente ou praticamente ausente, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

* $p \leq 0,0001$ 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® 25 mg 2x/semana da Semana 13 à Semana 24.

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

Entre os pacientes com psoríase em placas que receberam Enbrel®, 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 sem 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 observada crise de rebote da doença nem eventos adversos graves relacionados à psoríase. Houve algumas evidências que confirmaram o benefício do retratamento com Enbrel® 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® 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® 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® 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 $\geq 10\%$ 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® ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um maior número de pacientes randomizados para tratamento com Enbrel® 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® 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® 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®. Com a continuação da terapia, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

A segurança e eficácia em longo prazo de Enbrel® 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® foi, em geral, comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou novos dados de segurança.

Referências

1. 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.
2. Bartholomew 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.
3. Calin A, Dijkman 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Papp KA, Tying 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.
15. Tying 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.
16. 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.
17. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102.
18. Van den Bosch F, Wei JCC, Nash P, et al. OP0107 Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: results of re-embark, an open-label, phase iv trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

O etanercepte 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 quimérica, 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. O etanercepte é solúvel em água e seu peso molecular aparente é de 150 quilodaltons.

Uso geriátrico: Não se recomenda ajuste posológico específico de etanercepte de acordo com a idade do paciente.

Mecanismo de ação: O etanercepte é a forma dimérica solúvel do receptor p75 do TNF (fator de necrose tumoral) que pode ligar-se a duas moléculas diferentes.

O etanercepte inibe a ligação do TNF (TNF α) e da linfotóxina-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. O TNF e a LT α também estão presentes em pacientes com artrite idiopática juvenil. 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 os receptores da superfície celular. O etanercepte também pode modular respostas biológicas, controladas por outras moléculas de etapas posteriores da cadeia (p.ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteinases), que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

O etanercepte 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: O etanercepte 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 etanercepte, a média da concentração sérica máxima em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66$ mcg/mL e a área sob a curva (AUC) foi de $235 \pm 96,6$ mcg.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® 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 mcg/mL (variação entre 1,7 e 5,6 mcg/mL). Com base nos dados disponíveis, alguns pacientes podem apresentar aumento de duas a cinco vezes nos níveis séricos com a administração repetida.

Eliminação: O etanercepte é depurado lentamente do organismo. A meia-vida é de aproximadamente 80 horas.

A depuração é de cerca de 175 ± 116 mL/h em pacientes com artrite reumatoide e de 131 ± 81 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 etanercepte 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 etanercepte 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® 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® é de 2 semanas, podendo se modificar a depender da severidade dos sintomas.

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.



4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao etanercepte ou a qualquer componente da formulação do produto.

Septicemia ou risco de desenvolver uma septicemia (vide itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

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

Este medicamento não é indicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções: Foram relatadas infecções graves, incluindo septicemia e tuberculose com o uso de Enbrel® (vide item 9. Reações Adversas). Algumas dessas infecções foram fatais. Essas infecções foram devido 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® devem ser atentamente monitorizados. A administração do medicamento deve ser descontinuada se o paciente desenvolver uma infecção grave. 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 (vide itens 4. Contraindicações e 9. Reações Adversas).

Tratamento concomitante com anakinra: A administração concomitante de Enbrel® e anakinra foi associada a um risco aumentado de infecções graves e neutropenia. Essa combinação não demonstrou aumento no benefício clínico, portanto esse uso não é recomendado (vide item 6. Interações Medicamentosas).

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

Granulomatose de Wegener: Em um estudo controlado por placebo de 180 pacientes com granulomatose de Wegener, a adição do Enbrel® 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® 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® no tratamento da granulomatose de Wegener.

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

Reações alérgicas: Foram relatadas reações alérgicas associadas à administração de Enbrel®. Se ocorrer alguma reação anafilática ou alérgica grave, descontinuar imediatamente a administração do medicamento (vide item 9. Reações Adversas).

Esta embalagem contém látex natural.

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

Imunossupressão: Existe a possibilidade das terapias anti-TNF, incluindo o Enbrel®, 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, temos recebido 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® 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®. A maioria dos pacientes recebeu imunossuppressores 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®. Casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel foram relatados com baixa frequência em pacientes tratados com Enbrel®. Exame de pele periódico é recomendado para todos os pacientes que possuem maior risco para câncer de pele.

Combinando resultados de partes controladas de estudos clínicos com Enbrel®, mais casos de CPNM foram observados em pacientes recebendo Enbrel® 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®. Deve-se ter cuidado com pacientes que estejam sendo tratados com Enbrel® 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®. Esses pacientes devem ser avaliados com urgência, inclusive com a realização de hemograma completo; se as discrasias sanguíneas forem confirmadas, o etanercepte deve ser descontinuado.

Formação de autoanticorpos: O tratamento com Enbrel® pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes (vide 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® 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®. 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®.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Transtornos neurológicos: Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos que avaliassem o tratamento com Enbrel® 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® (vide item 9. Reações Adversas). Adicionalmente, ocorreram relatos raros de polineuropatias 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® 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 receberam Enbrel®. Há relatos raros (<0,1%) de ICC, incluindo ICC em pacientes sem doença cardiovascular preexistente conhecida. Alguns destes pacientes tinham menos de 50 anos de idade. Dois estudos clínicos de grande porte que avaliaram o uso de Enbrel® 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®. 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® em pacientes que também sofrem de ICC.

Infecções: Os pacientes devem ser avaliados para infecções antes, durante e depois do tratamento com Enbrel®, 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®. 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®. A tuberculose pode ser devido à reativação da TB latente ou à nova infecção.

Antes do início da terapia com Enbrel®, 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®. Alguns pacientes que apresentaram teste negativo para tuberculose latente antes de receberem Enbrel® desenvolveram tuberculose ativa. Os médicos devem monitorizar os pacientes que estão recebendo Enbrel® 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 infecção.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

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®. 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® 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®, embora não se tenha estabelecido uma relação causal com o Enbrel®.

Hipoglicemia em pacientes tratados para diabetes: Foi relatada hipoglicemia após a iniciação de Enbrel® em pacientes recebendo medicação para diabetes, sendo necessária redução da medicação antidiabetes em alguns desses pacientes.

Fertilidade, gravidez e lactação

Os efeitos do etanercepte sobre os desfechos na gravidez foram investigados em dois estudos de coorte observacionais. Um registro sobre gravidez comparou as taxas de defeitos congênitos maiores em recém-nascidos vivos de mães com doenças reumáticas ou psoríase expostas a Enbrel® 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. Em um segundo estudo de registro multicêntrico observacional comparando o risco de desfechos adversos da gravidez em mulheres expostas ao etanercepte (n = 522) àquelas expostas a medicamentos não biológicos (n = 3508), não foi observado risco aumentado de defeitos congênitos maiores (*odds ratio* ajustado 0,96, IC 95%: 0,58-1,60). Este estudo também não mostrou risco aumentado de defeitos congênitos menores, nascimento prematuro, natimortos ou infecções no primeiro ano de vida para bebês nascidos de mulheres expostas ao etanercepte durante a gravidez. Enbrel® deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais à mãe superarem os riscos potenciais ao feto.

O etanercepte atravessa a placenta e foi detectado no soro de crianças nascidas de pacientes tratadas com Enbrel® 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® da mãe, geralmente não é recomendada.

Enbrel® 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: Em ratas lactantes, após administração subcutânea, o etanercepte foi excretado no leite e detectado no soro dos filhotes. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercepte foi detectado em níveis baixos no leite humano. O etanercepte pode ser considerado para uso durante a amamentação levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Embora se espere que a exposição sistêmica em uma criança amamentada seja baixa porque o etanercepte é amplamente degradado no trato gastrointestinal, dados limitados sobre a exposição sistêmica no bebê lactente estão disponíveis. Portanto, a administração de vacinas vivas (p. ex., BCG) a um bebê lactente quando a mãe estiver recebendo etanercepte poderia ser considerada 16 semanas após a interrupção da amamentação (ou em um momento anterior se os níveis séricos de etanercepte no bebê forem indetectáveis).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Tratamento concomitante com abatacepte: Nos estudos clínicos, a administração concomitante da terapia com o abatacepte e o Enbrel® resultou em incidências aumentadas de eventos adversos sérios. Essa combinação ainda não demonstrou maior benefício clínico; o uso não é recomendado (vide item 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® foi acrescentado, observou-se neste grupo diminuição estatisticamente significativa da contagem média de leucócitos em comparação aos grupos tratados com Enbrel® 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® com glicocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato.

O metotrexato não altera a farmacocinética de etanercepte.

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



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o pó liófilo em geladeira (de 2 °C a 8 °C) antes da reconstituição. Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação.

A validade do diluente está gravada na seringa preenchida e não corresponde à validade do pó liófilo injetável.

No momento do uso, verifique a validade do pó liófilo injetável e do diluente.

É recomendado que a solução de Enbrel® seja administrada imediatamente após a reconstituição. **Após preparo, manter a solução reconstituída em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por até 6 horas.** Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Enbrel® é um pó branco. Após a adição do diluente, transforma-se em um líquido límpido a levemente opalescente e incolor a levemente amarelado ou acastanhado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso subcutâneo.

Enbrel® deve ser administrado por via subcutânea na coxa, abdômen ou braço. Alternar os locais de administração. 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® devem ser orientados quanto às técnicas de injeção. A primeira injeção deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado caso a medicação tenha de ser administrada pelo próprio paciente ou pela pessoa responsável pelo seu cuidado.

Os pacientes ou os responsáveis pelos cuidados do paciente deverão ser instruídos na mistura do pó com o líquido. A solução reconstituída de Enbrel® é límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarelada ou acastanhada.

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

Instruções para Preparo e Administração da Injeção de Enbrel®

Este item é dividido nos seguintes subitens:

- a) Introdução
- b) Preparo geral para a administração
- c) Preparo da dose de Enbrel® para administração
- d) Adição do diluente
- e) Retirada da solução de Enbrel® do frasco-ampola
- f) Colocação da agulha na seringa
- g) Escolha de um local para administração
- h) Administração da solução de Enbrel®
- i) Descarte dos materiais

a. Introdução

As orientações a seguir explicam como preparar e administrar Enbrel®. 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 administrar o medicamento sem estar certo de que compreendeu como preparar e administrar o medicamento.

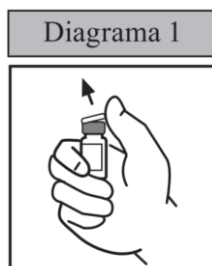
Este medicamento não deve ser misturado com nenhum outro medicamento.

b. Preparo geral para a administração

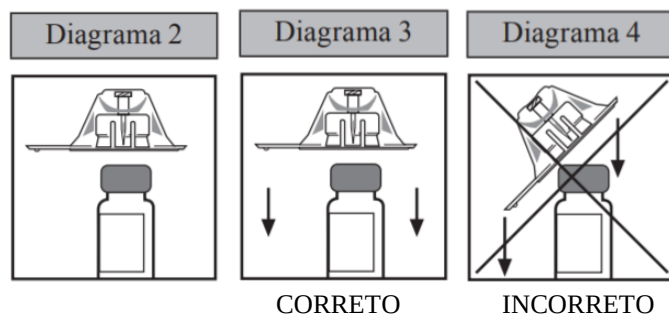
- Lave muito bem as mãos.
- Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana.
- A embalagem deve conter os seguintes itens (caso contrário, não use a embalagem e consulte o farmacêutico). Use apenas os itens mencionados. **NÃO** use nenhuma outra seringa.
 - Frasco-ampola de Enbrel®
 - Seringa preenchida com diluente límpido e transparente (água para injeção)
 - 1 Agulha
 - 1 Adaptador para frasco-ampola
 - 2 lenços umedecidos com álcool
- Verifique a data de validade no rótulo do frasco-ampola e na seringa. Esses produtos não devem ser usados após o mês e o ano indicados.

c. Preparo da dose de Enbrel® para administração

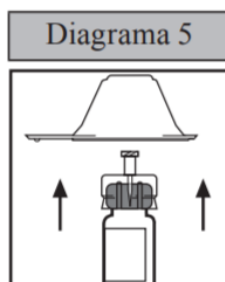
- Retire os itens da bandeja.
- Retire a tampa plástica do frasco-ampola de Enbrel® (ver Diagrama 1). **NÃO** retire a tampa cinza de borracha, nem o aro de alumínio do frasco-ampola.



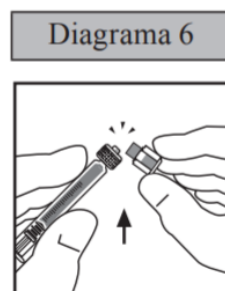
- Use um novo lenço umedecido com álcool para limpar a tampa cinza do frasco-ampola de Enbrel®. Depois de limpar, não toque mais na tampa com as mãos nem a deixe encostar em nenhuma superfície.
- Coloque o frasco-ampola na posição vertical em uma superfície limpa e plana.
- Retire a tampa de papel da embalagem do adaptador para frasco-ampola.
- Coloque o adaptador para frasco-ampola, ainda na embalagem plástica, na parte superior do frasco-ampola de Enbrel® de forma que a ponta do adaptador fique centralizada dentro do círculo elevado na parte superior da tampa do frasco-ampola (ver Diagrama 2).
- Com uma das mãos, segure firmemente o frasco-ampola sobre a superfície plana. Com a outra mão, empurre **FIRMEMENTE PARA BAIXO** a embalagem do adaptador até sentir que o adaptador perfurou a tampa do frasco-ampola e **SENTIR E ESCUTAR AS BORDAS DO ADAPTADOR TRAVAREM NO LOCAL** (ver Diagrama 3). **NÃO** empurre o adaptador em posição inclinada (ver Diagrama 4). É importante que a ponta do adaptador para frasco-ampola perfure completamente a tampa do frasco.



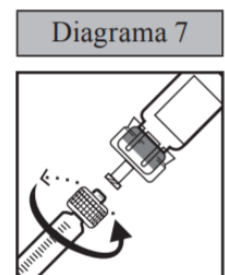
- Ainda segurando o frasco-ampola com uma das mãos, retire a embalagem plástica do adaptador para frasco-ampola (ver Diagrama 5).



- Retire a tampa de borracha protetora que cobre o bico da seringa rompendo a área perfurada da tampa branca. Para isso, segure o corpo da seringa enquanto aperta a ponta da tampa com a outra mão e movimente-a para cima e para baixo até rompê-la (ver Diagrama 6). **NÃO** retire a argola branca que permanece na seringa.

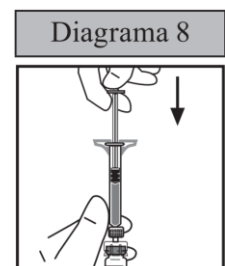


- Não use a seringa se essa área perfurada já estiver quebrada. Comece novamente com outra bandeja.
- Segure o corpo de vidro da seringa (não a argola branca) com uma mão e o adaptador para frasco-ampola (não o frasco-ampola) com a outra e conecte a seringa ao adaptador para frasco-ampola inserindo a ponta da seringa na abertura do adaptador e virando no sentido horário até estar completamente presa (ver Diagrama 7).



d. Adição do diluente

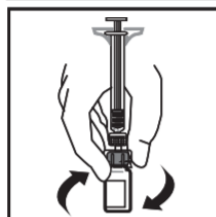
- Segure o frasco-ampola na posição vertical sobre a superfície plana, empurre **LENTAMENTE** o êmbolo até que todo o solvente passe para o frasco-ampola. Isso irá ajudar a evitar a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Diagrama 8).
- Após a adição do diluente a Enbrel®, o êmbolo pode voltar sozinho. Isso se deve à pressão do ar e não é motivo para preocupação.



- Com a seringa ainda encaixada, girar delicadamente o frasco-ampola algumas vezes, para dissolução do pó (ver Diagrama 9). **NÃO** agite o frasco-ampola. Espere até que todo o pó esteja dissolvido (em geral, menos de 10 minutos). A solução deve estar límpida a levemente opalescente e incolor a levemente acastanhada,

sem grumos, flocos ou partículas. Ainda pode sobrar um pouco de espuma branca no frasco-ampola - isso é normal. **NÃO** use Enbrel® se todo o pó do frasco-ampola não estiver dissolvido em 10 minutos. Comece novamente com outra bandeja.

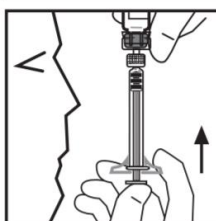
Diagrama 9



e. Retirada da solução de Enbrel® do frasco-ampola

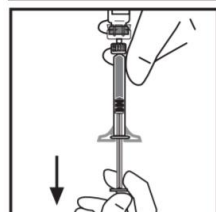
- Com a seringa ainda encaixada no frasco-ampola e ao adaptador, segure o frasco-ampola de cabeça para baixo na altura dos olhos. Empurre todo o êmbolo na seringa (ver Diagrama 10).

Diagrama 10



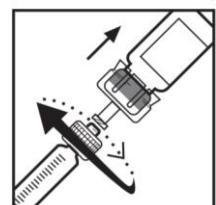
- Em seguida, puxe lentamente o êmbolo de volta para aspirar o líquido na seringa (ver Diagrama 11). A menos que orientado por seu médico, aspirar todo o volume. Para crianças, retirar apenas a quantidade de líquido indicada pelo médico. Após ter aspirado o Enbrel® do frasco-ampola, pode haver um pouco de ar na seringa. Não se preocupe, pois você irá retirar o ar em uma etapa posterior.

Diagrama 11



- Com o frasco-ampola ainda de cabeça para baixo, desenrosque a seringa do adaptador para frasco-ampola girando-a no sentido anti-horário (ver Diagrama 12).

Diagrama 12



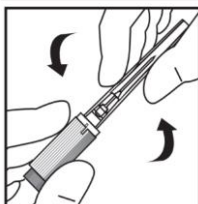
- Coloque a seringa contendo a solução sobre a superfície limpa e plana. Certifique-se de que a ponta não se encoste a nada. Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo para baixo. (Obs.: Após terminar essas etapas, uma pequena quantidade de líquido pode permanecer no frasco-ampola. Isso é normal).

f. Colocação da agulha na seringa

- A agulha encontra-se em uma embalagem plástica para que se mantenha estéril.

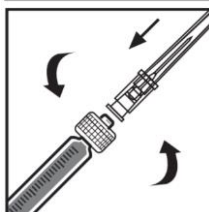
- Para abrir a embalagem plástica, segure a extremidade curta e larga com uma das mãos e a parte mais longa da embalagem com a outra mão.
- Para romper o lacre, mova a extremidade maior para cima e para baixo até quebrá-la (ver Diagrama 13).

Diagrama 13



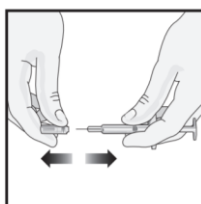
- Após o lacre ser rompido, retire a extremidade curta e larga da embalagem plástica.
- A agulha irá permanecer na parte longa da embalagem.
- Segure a agulha e a embalagem com uma das mãos, pegue a seringa e insira seu bico na abertura da agulha.
- Encaixe a seringa à agulha girando no sentido horário até fechá-la completamente (ver Diagrama 14).

Diagrama 14



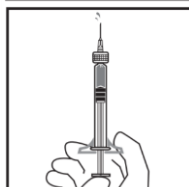
- Retire o invólucro-da agulha puxando-o firmemente em linha reta para fora da seringa (ver Diagrama 15). Tenha cuidado para não dobrar ou rodar a tampa durante a remoção para evitar danos à agulha.

Diagrama 15



- Segure a seringa na posição vertical e retire as bolhas de ar empurrando lentamente o êmbolo até que o ar seja retirado (ver Diagrama 16).

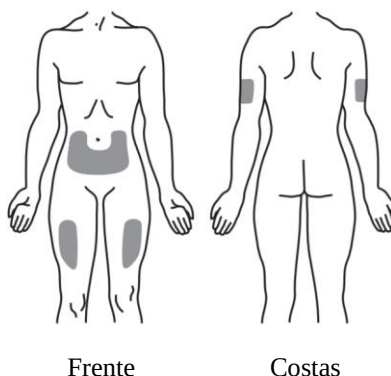
Diagrama 16



g. Escolha de um local para administração

- Três locais são recomendados para injeção de Enbrel®: (1) meio das coxas; (2), abdômen, evitando um raio de 5 cm ao redor do umbigo; e (3) parte externa do braço (ver Diagrama 17). Para autoinjeção, não se deve utilizar a parte externa do braço.

Diagrama 17

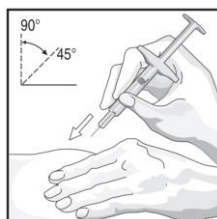


- A cada nova aplicação, escolha um local diferente, a pelo menos 3 cm de distância do local de aplicação anterior. NÃO aplique a injeção em áreas em que a pele esteja sensível, com hematoma, avermelhada ou endurecida (pode ser útil fazer anotações sobre a localização das injeções anteriores).
- Se você 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”).

h. Injeção da solução de Enbrel®

- Limpe o local onde Enbrel® será administrado com um lenço umedecido com álcool, fazendo movimentos circulares. NÃO toque mais nessa região antes da administração da injeção.
- 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. Tenha cuidado para não tocar na área limpa (ver Diagrama 18).

Diagrama 18



- Com um movimento rápido e curto, introduza a agulha toda na pele em um ângulo entre 45° e 90° (ver Diagrama 18). 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.
- Quando a agulha estiver completamente inserida, solte a pele.
- Com a mão livre, segure a seringa perto de sua base para estabilizá-la. Então empurre o êmbolo para injetar toda a solução em uma velocidade estável (ver Diagrama 19).
- Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele tendo o cuidado de mantê-la no mesmo ângulo em que foi inserida. Pode haver um pequeno sangramento no local da injeção. 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 injeção com um curativo.

Diagrama 19



i. Descarte dos materiais



- **NUNCA** reutilize a seringa e as agulhas. Descarte as agulhas e a seringa conforme orientação do médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Todas as dúvidas devem ser esclarecidas por um médico, enfermeiro ou farmacêutico que estejam familiarizados com Enbrel®.

POSOLOGIA

Pacientes adultos (≥18 anos) com artrite reumatoide: A dose recomendada para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 50 mg de Enbrel® por semana (em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo) em injeção subcutânea.

Pacientes adultos (≥18 anos) com artrite psoriásica, espondilite anquilosante ou espondiloartrite axial não radiográfica: A dose recomendada para pacientes adultos é de 50 mg de Enbrel® por semana (em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo) em injeção subcutânea.

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

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

Os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em pacientes que não respondem neste período de tempo.

Pacientes adultos com psoríase em placas: A dose do Enbrel® é de 50 mg por semana (em duas injeções únicas de 25 mg administradas no mesmo dia ou com 3 a 4 dias de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial por até 12 semanas com a dose de 50 mg duas vezes por semana, seguido por uma dose de 50 mg uma vez por semana, se necessário.

Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseado no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). 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.

População pediátrica: A dose de Enbrel® para pacientes pediátricos é baseada no peso corporal. Pacientes com menos de 62,5 kg devem receber doses precisas na base mg/kg (ver abaixo posologia para indicação específica).

- Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

Uso em menores (≥2 e <18 anos): A dose recomendada para pacientes pediátricos de ≥2 e <18 anos com AIJ poliarticular ativa é de 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg por dose) administrada duas vezes por semana em injeção subcutânea com intervalo de 3-4 dias entre as doses, ou 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana.

Glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com Enbrel® em crianças.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentam resposta após um período de quatro meses.

Nenhum estudo clínico formal foi conduzido em crianças entre dois e três anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de um registro de pacientes sugere que o perfil de segurança em crianças de dois a três anos de idade é similar ao de adultos e crianças com quatro anos ou mais, quando a dosagem subcutânea é de 0,8 mg/kg por semana.

Enbrel® não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade.

- Psoríase em placas pediátrica

Uso em menores (≥6 e <18 anos): A dose recomendada para pacientes pediátricos de ≥6 e <18 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 apresentarem 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.

Idosos (≥65 anos): Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose.

Uso pediátrico: Enbrel® não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade (vide item 1. Indicações). Para informações de segurança pediátrica específicas com relação a doenças malignas e vacinações, vide itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas.

Doses esquecidas: Se uma dose for esquecida, os pacientes devem ser aconselhados a administrar a dose assim que se lembrarem, a menos que a próxima dose programada seja no dia seguinte, caso em que a dose esquecida deve ser omitida. Os pacientes devem continuar a aplicar o medicamento no(s) dia(s) habitual(is). Se o paciente não se lembrar até o dia da próxima injeção, instrua-o a não administrar uma dose dupla.

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®, como no grupo placebo.

- **Reações no local da administração:** Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com Enbrel® apresentaram incidência significativamente 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®.

- **Infecções:** Foram relatadas infecções graves 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* e *Legionella*), e infecções micobacterianas atípicas (vide item 5. Advertências e Precauções). As infecções fúngicas invasivas mais comumente relatadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

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

Os dados de um estudo clínico em pacientes com septicemia estabelecida sugerem que o tratamento com Enbrel® 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 (vide item 5. Advertências e Precauções).

- **Doença pulmonar intersticial:** Em ensaios clínicos controlados de etanercepte em todas as indicações, a frequência (proporção de incidência) de doença pulmonar intersticial em pacientes que receberam etanercepte sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (frequência rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante com etanercepte e metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (frequência incomum). Houve relatos pós-comercialização de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar) alguns dos quais tiveram resultados fatais.

- **Enzimas hepáticas elevadas:** Nos períodos duplo-cegos dos ensaios clínicos controlados de etanercepte em todas as indicações, a frequência (proporção de incidência) de eventos adversos de enzimas hepáticas elevadas em pacientes que receberam etanercepte sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (frequência incomum). Nos períodos duplo-cegos dos ensaios clínicos controlados que permitiram tratamento concomitante com etanercepte e metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de eventos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (frequência comum).

- **Hepatite auto-imune:** Em ensaios clínicos controlados de etanercepte em todas as indicações, a frequência (proporção de incidência) de hepatite auto-imune em pacientes que receberam etanercepte sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (frequência rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante com etanercepte e metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de hepatite auto-imune foi de 0,24% (frequência incomum).

- **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 em longo prazo com Enbrel® 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 discóide 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 por categorias de frequência de Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito rara $< 1/10.000$	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecção da pele)		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepse e infecção parasitária)	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções fúngica invasiva, bacteriana, micobacterianas atípica viral e por Legionella) (vide item 5. Advertências e Precauções)		Reativação da hepatite B*, listeria*
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)			Câncer de pele não melanoma (vide item 5. Advertências e Precauções)	Melanoma maligno (vide item 5. Advertências e Precauções), linfoma*, leucemia*		Carcinoma de célula de Merkel* (vide item 5. Advertências e Precauções)
Distúrbios do			Trombocitopenia,	Pancitopenia (vide	Anemia	Histiocitose

Tabela de reações adversas por categorias de frequência de Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito rara <1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
sangue e do sistema linfático			anemia, leucopenia, neutropenia	item 5. Advertências e Precauções)	aplástica* (vide item 5. Advertências e Precauções)	hematofágica (Síndrome de ativação macrofágica)*
Distúrbios do sistema imunológico		Reações alérgicas (vide abaixo Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo), formação de autoanticorpo	Vasculite (incluindo vasculite ANCA positiva)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo broncoespasmo), sarcoidose		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia*			Eventos desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (vide item 5. Advertências e Precauções), eventos desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia desmielinizante e neuropatia motora multifocal* (vide item 5. Advertências e Precauções), convulsão		
Distúrbios visuais			Uveíte, esclerite			

Tabela de reações adversas por categorias de frequência de Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito rara <1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Distúrbios cardíacos			Piora da insuficiência cardíaca congestiva	Novo início de insuficiência cardíaca congestiva		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo fibrose pulmonar e pneumonite)		
Distúrbios gastrointestinais			Doença inflamatória intestinal*			
Distúrbios hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (vide item Enzimas hepáticas elevadas acima)	Hepatite autoimune		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido, rash	Angiodema, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos), urticária, erupção psoriásica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme*	Necrólise epidérmica tóxica*	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo				Lúpus eritematoso cutâneo*, lúpus eritematoso cutâneo subagudo*, síndrome do tipo lúpus		
Distúrbios renais e urinários				Glomerulonefrite*		
Distúrbios gerais e condições locais de administração	Reações no local de aplicação (incluindo sangramento, hematoma, eritema, coceira, dor e inchaço)	Pirexia				

* Reações adversas identificadas pós-comercialização



População Pediátrica: Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos apresentaram frequência e tipo semelhantes aos observados em adultos.

- **Efeitos indesejáveis em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil**

Infecção foi o evento adverso mais comum em pacientes pediátricos tratados com Enbrel®, tendo ocorrido com incidência semelhante ao placebo. Os tipos de infecções relatadas em pacientes com artrite idiopática juvenil foram, em geral, leves e compatíveis com os frequentemente observados em populações de pacientes pediátricos ambulatoriais.

Em estudos clínicos, foram relatados dois casos de varicela com sinais e sintomas sugestivos de meningite asséptica entre os pacientes com artrite idiopática juvenil tratados com Enbrel®.

Houve 4 relatos de síndrome de ativação de macrófagos em estudos clínicos de artrite idiopática juvenil.

- **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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Ainda não foi estabelecida a dose máxima tolerável de etanercepte em humanos. Em um estudo de endotoxemia, doses únicas intravenosas de até 60 mg/m² 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/m², seguida de doses de 16 mg/m² (~25 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 etanercepte.

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



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0216.0251

Produzido por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs-Sint-Amands – Bélgica

Importado e Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS53_v3a

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



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
08/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/09/2025	1205219251	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	15/06/2026	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
23/10/2025	1419091255	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2025	1419091255	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2025	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
30/04/2024	0571401244	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2024	0571401244	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2024	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
17/01/2024	0063019248	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/01/2024	0063019248	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/01/2024	- COMPOSIÇÃO - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - RESULTADOS DE EFICÁCIA - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS

14/09/2023	0976694239	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	14/09/2023	0976694239	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	14/09/2023	• COMPOSIÇÃO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
19/12/2022	5068885223	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/12/2022	5068885223	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/12/2022	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
01/09/2022	4636987225	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	01/09/2022	4636987225	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	01/09/2022	• RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
06/06/2022	4260707221	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	20/08/2020	2808191209	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	11/05/2022	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
26/01/2022	0336725221	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	18/12/2020	4521047201	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	05/01/2022	• O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
05/11/2021	4374143211	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	02/10/2020	3380101201	PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento referente à petição PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	20/10/2021	• APRESENTAÇÃO • COMPOSIÇÃO • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS

						- MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTRAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE		
			05/11/2021		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
25/06/2021	2466452219	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	25/06/2021	2466452219	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
14/12/2020	4449867205	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	14/12/2020	4449867205	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
14/07/2020	2278021201	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	14/07/2020	2278021201	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
19/12/2019	3509692196	PRODUTO BIOLÓGICO -	25/09/2015	0857138154	PRODUTO BIOLÓGICO -	• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH

		Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula				DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
26/08/2019	2051214197	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	25/10/2018	1035788182	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração maior do processo de produção do(s) princípio(s) ativo(s)	29/07/2019	• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO. • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
03/05/2019	0393033195	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	23/02/2017	0303246179	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	04/04/2019	• RESULTADOS DE EFICÁCIA • REAÇÕES ADVERSAS	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
18/04/2019	0350810192	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	22/03/2019	0263525199	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	22/03/2019	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
22/11/2018	1105663181	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	22/11/2018	1105663181	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	22/11/2018	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
20/09/2018	0914979181	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	20/09/2018	0914979181	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	20/09/2018	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
09/10/2017	2095129179	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	09/10/2017	2095129179	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	09/10/2017	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT

		Alteração de texto de bula - RDC 60/12			Alteração de texto de bula - RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS		+ 2 LENÇOS
02/08/2017	1613069173	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	02/08/2017	1613069173	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	02/08/2017	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
10/07/2017	1413554170	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/02/2017	0288917170	PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (cisão de empresa)	10/04/2017	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
19/01/2017	0098551171	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/01/2017	0098551171	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/01/2017	• PARA QUE ESSE MEDICAMENTO É INDICADO? • INDICAÇÕES	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
18/08/2016	2196494167	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/04/2014	0303580148	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	18/07/2016	• PARA QUE ESSE MEDICAMENTO É INDICADO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
21/01/2016	1187371160	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de	21/01/2016	1187371160	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de	21/01/2016	• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS

		texto de bula - RDC 60/12			texto de bula - RDC 60/12		- MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS		
13/11/2015	0993723154	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	07/10/2015	0890295150	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	22/10/2015	• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
			24/05/2013	0417885138	PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de Uso	10/08/2015	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CONTRAINDICAÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
24/06/2015	0558409154	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	16/12/2014	1145129147	PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de Uso	25/05/2015	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • POSOLOGIA E MODO DE USAR • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
15/05/2015	0427485157	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	07/04/2015	0304568154	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	22/04/2015	• RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
06/02/2015	0114446154	PRODUTO BIOLÓGICO -	06/02/2015	0114446154	PRODUTO BIOLÓGICO -		• RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH

		Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12			Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		- FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS		DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
21/08/2014	0690338140	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	21/08/2014	0690338140	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
17/04/2014	0294960141	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	17/04/2014	0294960141	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS
11/03/2014	0147601147	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	11/03/2014	0147601147	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG PO LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU + 1 ADAPT + 2 LENÇOS