

## TEXTO DE BULA DE ENBREL®

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



Pó líófilo injetável

SOMENTE PARA USO SUBCUTÂNEO

### APRESENTAÇÕES

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

Cartucho contendo 4 estojos, unidos 2 a 2. Cada estojo contém 1 frasco-ampola com 50 mg de pó líófilo injetável, 1 seringa preenchida com 1 mL de água para injeção (diluyente), 1 agulha, 1 adaptador e 2 lenços umedecidos com álcool.

### USO PEDIÁTRICO E/OU ADULTO

### COMPOSIÇÃO

*Princípio Ativo:* Cada frasco-ampola contém 25 mg ou 50 mg de etanercepte.  
*Excipientes:* manitol, açúcar e trometamol. *Diluyente:* água para injeção.

Não contém conservante.

Peso Líquido de **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg: 77 mg

Peso Líquido de **Enbrel® (etanercepte)** 50 mg: 102 mg

### II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Enbrel® (etanercepte)** é um medicamento anti-reumático, obtido por biotecnologia. Age diminuindo a dor e o inchaço das articulações e retardando o dano causado pela doença ativa moderada a grave, que pode resultar em comprometimento da função articular.

**Enbrel® (etanercepte)** age ligando-se a uma proteína conhecida como TNF, bloqueando sua atividade e reduzindo a dor e a inflamação associadas à artrite reumatóide, artrite psoriásica, artrite crônica juvenil poliarticular, espondilite anquilosante e psoríase crônica.

#### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

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

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

**Enbrel® (etanercepte)** está indicado no tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a severa, quando a resposta a um ou mais DMARD (droga modificadora da doença artrite reumatóide) se mostrar insatisfatória.

**Enbrel® (etanercepte)** está indicado no tratamento da artrite crônica juvenil em curso poliarticular em menores (com idade entre 4 a 17 anos) que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs (droga modificadora da doença artrite reumatóide).

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

**Enbrel® (etanercepte)** é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica.

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

#### **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Enbrel® (etanercepte)** é contra-indicado em pessoas com alergia conhecida a qualquer um de seus componentes.

**Enbrel® (etanercepte)** é contra-indicado em pacientes com infecção generalizada ou em risco de desenvolvê-la.

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

Procure seu médico imediatamente se desenvolver uma infecção nova durante o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)**. Se você desenvolver uma infecção séria durante o tratamento, este deverá ser descontinuado, sob a orientação do seu médico.

O uso de **Enbrel® (etanercepte)** e anakinra não é recomendado.

Foram relatadas reações alérgicas associadas à administração de **Enbrel® (etanercepte)**. Caso ocorra alguma reação alérgica, procure o seu médico imediatamente.

Existe a possibilidade das terapias anti-TNF, incluindo o **Enbrel® (etanercepte)**, comprometerem a defesa do paciente contra infecções e doenças malignas, pois o TNF é responsável pela mediação da inflamação e pela modulação de respostas imunológicas celulares. No período pós-comercialização, vêm sendo recebidos relatos de doenças malignas em diversos órgãos. Ainda não se sabe ao certo qual o impacto do tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** sobre o desenvolvimento e a progressão das doenças malignas e infecções ativas e/ou crônicas.

A qualquer sinal de infecção ou comprometimento das funções de coagulação e defesa do organismo (por ex.: febre persistente, dor de garganta, hematomas,

sangramento, palidez), comunique seu médico imediatamente. Ele tomará as providências necessárias.

Recomenda-se ao médico uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício ao prescrever este medicamento a pacientes com doença neurológica degenerativa (diagnóstico conhecido de Esclerose Múltipla, por exemplo) preexistente ou de início recente.

O médico deve ter cautela ao utilizar este medicamento em pacientes que também sofrem de Insuficiência Cardíaca Congestiva.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

#### **Interações Medicamentosas**

Não utilizar o produto em associação ao anakinra. Pode-se utilizar **Enbrel<sup>®</sup> (etanercepte)** com glicocorticóides, antiinflamatórios não-esteróides (AINESs), analgésicos ou metotrexato, desde que sob orientação de seu médico.

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

**Este medicamento é contra-indicado em menores de 4 anos de idade.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Enbrel<sup>®</sup> (etanercepte)** é um pó branco. Após a adição do diluente, este pó branco transforma-se em um líquido incolor, límpido a levemente amarelado.

#### **Instruções para Preparo e Administração da Injeção de Enbrel<sup>®</sup> (etanercepte)**

Este item é dividido nos seguintes subitens:

- a. Introdução
- b. Preparo geral para a administração
- c. Preparo da dose de **Enbrel<sup>®</sup> (etanercepte)** para administração
- d. Adição do diluente
- e. Retirada da solução de **Enbrel<sup>®</sup> (etanercepte)** do frasco-ampola
- f. Colocação da agulha na seringa
- g. Escolha de um local para administração
- h. Preparo do local de administração e administração da solução de **Enbrel<sup>®</sup> (etanercepte)**

i. Descarte dos materiais

### a. Introdução

**Enbrel® (etanercepte)** deve ser usado apenas por via subcutânea.

As orientações a seguir explicam como preparar e administrar **Enbrel® (etanercepte)**. 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 (auto-administração) 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® (etanercepte)**
  - 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® (etanercepte) para administração

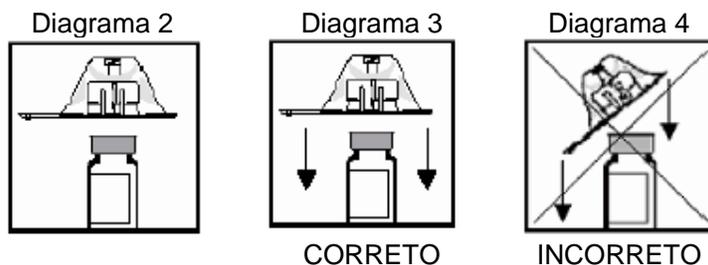
- Retire os itens da bandeja.
- Retire a tampa plástica do frasco-ampola de **Enbrel® (etanercepte)** (ver Diagrama 1). **NÃO** retire a tampa cinza de borracha, nem o aro de alumínio do frasco-ampola.

Diagrama 1

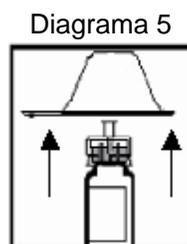


- Use um novo lenço umedecido com álcool para limpar a tampa cinza do frasco-ampola de **Enbrel® (etanercepte)**. Depois de limpar, não toque mais na tampa com as mãos nem a deixe encostar em nenhuma superfície.
- Coloque o frasco-ampola na posição vertical em uma superfície limpa e plana.
- Retire a 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® (etanercepte)** de forma que a ponta do adaptador fique centralizada dentro do círculo elevado na parte superior da tampa do frasco-ampola (ver Diagrama 2).

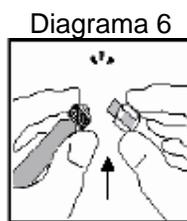
- Com uma das mãos, segure firmemente o frasco-ampola sobre a superfície plana. Com a outra mão, empurre FIRMEMENTE PARA BAIXO a embalagem do adaptador até sentir que o adaptador perfurou a tampa do frasco-ampola e SENTIR E ESCUTAR AS BORDAS DO ADAPTADOR TRAVAREM NO LOCAL (ver Diagrama 3). NÃO empurre 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 a argola dessa tampa 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.



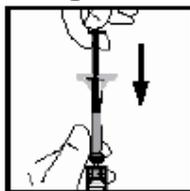
- Não use a seringa se essa área perfurada já estiver quebrada. Comece novamente com outra bandeja.
- Segure o corpo de vidro da seringa (não a argola branca) com uma mão e o adaptador para frasco-ampola (não o frasco-ampola) com a outra e conecte a seringa ao adaptador para frasco-ampola inserindo a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



#### d. Adição do diluente

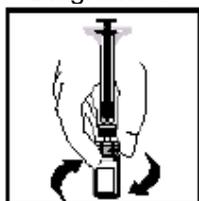
- Segure o frasco-ampola na posição vertical sobre a superfície plana, empurre LENTAMENTE o êmbolo até que todo o solvente passe para o frasco-ampola. Isso irá ajudar a evitar a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Diagrama 8).
- Após a adição do diluente a **Enbrel® (etanercepte)**, o êmbolo pode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

Diagrama 8



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

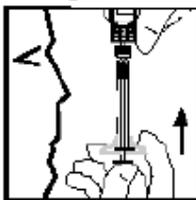
Diagrama 9



#### e. Retirada da solução de Enbrel® (etanercepte) do frasco-ampola

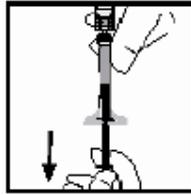
- Com a seringa ainda encaixada no frasco-ampola e ao adaptador, segure o frasco-ampola de cabeça para baixo na altura dos olhos. Empurre todo o êmbolo na seringa (ver Diagrama 10).

Diagrama 10



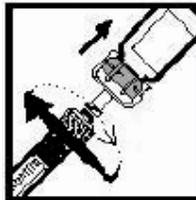
- Em seguida, puxe lentamente o êmbolo de volta para aspirar o líquido na seringa (ver Diagrama 11). A menos que orientado por seu médico, aspirar todo o volume. Para crianças, retirar apenas a quantidade de líquido indicada pelo médico. Após ter aspirado o **Enbrel® (etanercepte)** do frasco-ampola, 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

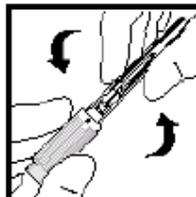


- Coloque a seringa contendo a solução sobre a superfície limpa e plana. Certifique-se de que a ponta não encoste em nada. Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo para baixo. (Obs.: Após terminar essas etapas, uma pequena quantidade de líquido pode permanecer no frasco-ampola. Isso é normal).

#### 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



- Cuidadosamente retire o invólucro plástico da agulha (ver Diagrama 15).

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).

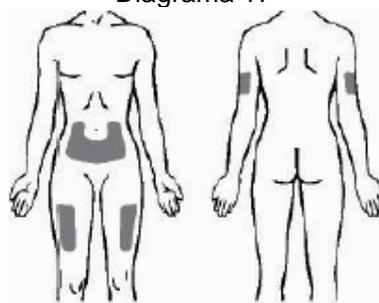
Diagrama 16



#### g. Escolha de um local para administração

- Escolha um local para administração na coxa, barriga (evitando um raio de 5 cm ao redor do umbigo) ou parte posterior do braço (ver Diagrama 17).

Diagrama 17



Frente

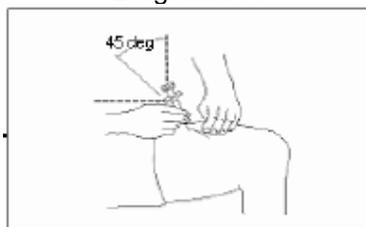
Costas

- 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).

#### h. Preparo do local de administração e injeção da solução de Enbrel® (etanercepte)

- Limpe o local onde **Enbrel® (etanercepte)** 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 em um ângulo de aproximadamente 45° com a pele (ver Diagrama 18).

Diagrama 18



- Com um movimento rápido e curto, introduza a agulha na pele.
- Solte a pele.
- Com a mão livre, empurre lentamente o êmbolo para injetar a solução (ver Diagrama 19).

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.
- Pressione um chumaço de algodão sobre o local da administração por 10 segundos. Pode ocorrer um pequeno sangramento. **NÃO** esfregue o local da administração. O uso de curativo é opcional.

#### i. Descarte dos materiais

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

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

### Posologia

#### **Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatóide**

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

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

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

O uso de metotrexato, glicocorticóides, salicilatos, antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** em adultos.

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

### **Pacientes Adultos com Psoríase em Placas**

A dose do **Enbrel® (etanercepte)** 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.

### **Uso em menores (≥ 4 e < 18 anos)**

A dose recomendada para pacientes pediátricos de 4 a 17 anos com ACJ poliarticular ativa é de 0,8 mg/kg de **Enbrel® (etanercepte)** por semana (até o máximo de 50 mg por semana). A dose máxima permitida em um único local de administração é de 25 mg (1,0 ml). Portanto, para pacientes pediátricos com mais de 31 kg, a dose semanal total deve ser administrada em duas injeções subcutâneas (SC), no mesmo dia ou com 3 ou 4 dias de intervalo. A dose para pacientes pediátricos com 31 kg ou menos deve ser administrada em uma injeção única SC uma vez por semana. Glicocorticóides, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)**. O uso concomitante de metotrexato e doses mais altas de **Enbrel® (etanercepte)** não foi estudado em pacientes pediátricos.

**Enbrel® (etanercepte)** não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade.

### **Uso em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática**

Não é necessário ajuste de dose.

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

### **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

## **Pacientes Adultos**

A proporção de descontinuação do tratamento devido a reações adversas nos estudos clínicos controlados em pacientes com artrite reumatóide foi semelhante, tanto no grupo que recebeu **Enbrel® (etanercepte)**, como no grupo placebo (substância sem ação terapêutica).

### ***Reações no local da administração***

Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com **Enbrel® (etanercepte)** 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. 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® (etanercepte)**.

### ***Infecções***

Foram relatadas infecções sérias e fatais. Entre os microrganismos mencionados estão bactérias, micobactérias (incluindo a da tuberculose), vírus e fungos (ver **Advertências**).

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

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

### ***Câncer***

A frequência e incidência de novas doenças malignas observadas nos estudos clínicos com **Enbrel® (etanercepte)** foram semelhantes às esperadas nas populações estudadas (ver **Advertências**). Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas afetando diversos locais.

### ***Formação de auto-anticorpos***

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. Não se sabe qual o impacto do tratamento a longo prazo com **Enbrel® (etanercepte)** sobre o desenvolvimento de doenças auto-imunes.

Raros relatos foram descritos em pacientes, incluindo portadores de fator reumatóide positivo, que desenvolveram auto-anticorpos 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 outros efeitos indesejáveis).

As reações adversas relacionadas com **Enbrel® (etanercepte)** estão de acordo com as seguintes freqüências:

Muito comuns:  $\geq 10\%$   
Comuns:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$   
Incomuns:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$   
Raras:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$   
Muito raras:  $< 0,01\%$

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

<b>Sistema Corporal</b>	<b>Reação Adversa</b>
<u>Distúrbios do sistema linfático e sangue</u>	
Incomum	Diminuição de plaquetas
Raras	Anemia, diminuição de leucócitos, diminuição de neutrófilos e a diminuição de hemácias, plaquetas e leucócitos conjuntamente (ver <b>Advertências</b> )
Muito rara	Anemia aplástica (ver <b>Advertências</b> )
<u>Distúrbios do sistema imune</u>	
Comum	Reações alérgicas (ver “Distúrbios da pele e tecido cutâneo”), formação de auto-anticorpo
Raras	Reações alérgicas/anafiláticas sérias (incluindo angioedema, broncoespasmo)
<u>Distúrbios gerais e condições no local da administração</u>	
Comum	Febre
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Raras	Convulsões, eventos desmielinizantes do SNC, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (ver <b>Advertências</b> )

#### Distúrbios da pele e tecido cutâneo

Comum

Incomum

Raras

Prurido (coceira)

Erupção cutânea, urticária

Vasculite cutânea (incluindo vasculite leucocitoclástica)

#### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos

Raras

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discóide, síndrome do tipo lúpus

#### Distúrbios cardíacos

Raras

Houve relatos de piora de insuficiência cardíaca congestiva.

#### Distúrbios hepatobiliares

Raras

Enzimas hepáticas elevadas, hepatite autoimune

### **Pacientes Pediátricos**

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

Os pacientes com artrite crônica juvenil tratados com **Enbrel® (etanercepte)** apresentaram incidência significativamente maior de reações no local da administração (eritema e/ou prurido, dor ou inchaço) do que os pacientes tratados com placebo em estudos clínicos controlados.

Infecção foi o evento adverso mais comum em pacientes pediátricos tratados com **Enbrel® (etanercepte)**, tendo ocorrido com incidência semelhante à observada no grupo placebo. Os tipos de infecções relatadas em pacientes com artrite crônica juvenil foram, em geral, leves e compatíveis com os freqüentemente 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 crônica juvenil tratados com **Enbrel® (etanercepte)**.

### **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DE ESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Se acidentalmente você aplicar mais **Enbrel® (etanercepte)** do que o indicado pelo seu médico, chame um médico ou dirija-se com urgência ao hospital mais próximo. Leve sempre consigo a embalagem ou o frasco de **Enbrel® (etanercepte)**, mesmo que estejam vazios.

### **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar o pó lífilo sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) antes da reconstituição. Não congelar.

A solução de **Enbrel® (etanercepte)** deve ser administrada imediatamente após a reconstituição. Se não for imediatamente usada, a solução reconstituída deve ser mantida no frasco-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) e usada dentro de 6 horas após a reconstituição.

O prazo de validade do pó líofilo injetável de **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg é de 24 meses e de 50 mg é de 36 meses contados a partir da data de fabricação indicada na embalagem externa. A validade do diluente está gravada na seringa preenchida e não corresponde à validade do pó líofilo injetável. No momento do uso, verifique a validade do pó líofilo injetável e do diluente.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

**Enbrel® (etanercepte)** é uma proteína de fusão do receptor p75 do fator de necrose tumoral 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 CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>, mas não possui a região CH<sub>1</sub> da IgG1. **Enbrel® (etanercepte)** é solúvel em água e seu peso molecular aparente é de 150 quilodaltons.

#### **Mecanismo de Ação**

**Enbrel® (etanercepte)** é a forma dimérica solúvel do receptor p75 do fator de necrose tumoral (TNF) que pode ligar-se a duas moléculas diferentes: TNF $\alpha$  e linfotóxina-alfa [LT $\alpha$ ](TNF $\beta$ ).

**Enbrel® (etanercepte)** inibe a ligação do TNF $\alpha$  e do TNF $\beta$  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 reumatóide. O TNF e a LT $\alpha$  também são expressos em pacientes com artrite crônica juvenil. Os níveis de TNF no fluido sinovial de pacientes com artrite reumatóide e artrite crônica juvenil estão elevados. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo as células T, resultou em níveis aumentados de TNF nas lesões psoriásicas em comparação aos níveis na pele não-envolvida.

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

**Enbrel® (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**

**Enbrel® (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 **Enbrel® (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® (etanercepte)** a pacientes com artrite reumatóide (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**

**Enbrel® (etanercepte)** é depurado lentamente do organismo. A meia-vida é longa, de aproximadamente 70 horas.

A depuração é de cerca de  $175 \pm 116$  ml/h em pacientes com artrite reumatóide e de  $131 \pm 81$  ml/h em voluntários saudáveis.

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

### **Pacientes com disfunção renal ou hepática**

Não foi observado aumento nas concentrações de **Enbrel® (etanercepte)** em pacientes com insuficiência renal ou hepática aguda. A presença de comprometimento renal ou hepático não deve requerer modificação de dose.

### **Sexo**

Não há diferença farmacocinética aparente entre homens e mulheres.

### **Relação Concentração-Efeito**

As concentrações séricas no estado de equilíbrio de 1 a 2 mg/l de **Enbrel® (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® (etanercepte)** administrado em injeção única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Artrite reumatóide (AR)

Informações de um estudo norte-americano a longo prazo no qual se comparou o **Enbrel® (etanercepte)** a metotrexato (MTX), confirmam a posição predefinida de **Enbrel® (etanercepte)** no tratamento de AR resistente a outros antireumáticos modificadores da doença (ARMDs). Mais importante ainda são as novas evidências de que **Enbrel® (etanercepte)** proporciona benefício significativo também para pacientes com artrite reumatóide precoce ativa que nunca receberam MTX, não só em termos de alívio dos sintomas, mas também na redução significativa da taxa de progressão documentada por radiografia de dano articular estrutural. Nesse aspecto, determinou-se que o esquema terapêutico usual de **Enbrel® (etanercepte)** na dose de 25 mg 2x/semana proporciona benefícios maiores que os do MTX 20 mg/semana. Em comparação às taxas registradas de progressão por radiografia, **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg 2x/semana apresentou um efeito considerável sobre o controle do dano estrutural nessa população. A porcentagem de pacientes que não apresentaram progressão do dano articular também foi significativamente maior entre os pacientes tratados com **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg 2x/semana do que entre os tratados com MTX.

### Artrite crônica juvenil (ACJ)

Em estudo clínico, **Enbrel® (etanercepte)** na dose de 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg) administrado por via subcutânea (SC) 2x/semana, foi bem-tolerado em pacientes com ACJ em curso poliarticular. Na parte em regime aberto do estudo, 74% dos pacientes atenderam à definição de melhora de ACJ em 3 meses. Observou-se melhora em todos os Critérios do Conjunto Principal de ACJ nos pacientes de todas as faixas etárias e independentemente do tipo de início da AR. A taxa de resposta nesses pacientes pediátricos foi semelhante à observada em estudos controlados e abertos de **Enbrel® (etanercepte)** em pacientes com AR ativa.

O efeito clínico observado com **Enbrel® (etanercepte)** foi confirmado durante a parte do estudo em regime cego (Parte 1) na qual os pacientes foram randomizados para continuarem o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** ou receber placebo (Parte 2). Apenas 28% dos pacientes que continuaram o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** na Parte 2 descontinuaram devido a crise da doença, em comparação a 81% dos pacientes do grupo placebo que foram descontinuados do **Enbrel® (etanercepte)** ao final da Parte 1. Os pacientes que continuaram o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** apresentaram melhora considerável de todos os Critérios do Conjunto Principal de ACJ (incluindo capacidade funcional medida pelo HAQ) no final do estudo em comparação à Fase Basal, ao passo que os pacientes randomizados para placebo apresentaram menor melhora ou pioraram.

### Espondilite anquilosante

Em 2 estudos multicêntricos e controlados por placebo que envolveram 361 pacientes [178 no grupo placebo e 183 no grupo **Enbrel® (etanercepte)**], a eficácia do **Enbrel® (etanercepte)** foi significativamente superior à do placebo, como mostra os resultados para a avaliação final primária desses estudos mais importantes, os critérios de resposta ASAS 20%. Foram feitas observações semelhantes para os critérios de resposta ASAS mais elevada: ASAS 50% e ASAS 70%. Esses resultados foram comprovados pelos resultados de um estudo monocêntrico que incluiu 40 pacientes

(20 no grupo placebo, 20 no grupo **Enbrel® (etanercepte)**). As respostas ASAS foram significativas já na semana 2 e as melhoras foram mantidas ao longo dos estudos. O nível global de resposta foi comparado em paralelo com os resultados dos componentes principais individuais das respostas ASAS, bem como os resultados do BASDAI, seus componentes e várias outras medidas de melhora da EA. Os pacientes tratados com **Enbrel® (etanercepte)** apresentaram melhora significativa de cada componente dos critérios de resposta ASAS: função física, dor, inflamação e avaliação global pelo paciente. Os pacientes tratados com **Enbrel® (etanercepte)** apresentaram melhora significativa de fadiga global, reagentes de fase aguda, medidas da mobilidade espinhal e número de articulações inchadas e sensíveis.

### **Artrite psoriásica**

Em um estudo clínico placebo-controlado, obteve-se que **Enbrel® (etanercepte)** previniu o dano estrutural em pacientes com artrite psoriásica em um período superior a 12 meses, enquanto a destruição progressiva das articulações foi observada em pacientes que receberam placebo. Durante os períodos de manutenção e aberto do estudo, **Enbrel® (etanercepte)** continuou a ser seguro e efetivo na redução dos sinais e sintomas da artrite psoriásica e psoríase.

### **Psoríase em placas**

A segurança e a eficácia do **Enbrel® (etanercepte)** 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 de Fase 2 em pacientes com psoríase em placas ativa, mas clinicamente estável, envolvendo  $\geq 10\%$  da área de superfície corpórea e com  $\geq 18$  anos de idade. Cento e doze (112) pacientes foram randomizados para receber uma dose de 25 mg de **Enbrel® (etanercepte)** (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana por 24 semanas.

O Estudo 2 avaliou 652 pacientes com psoríase em placas crônica utilizando os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1 com a adição de um PASI mínimo de 10 na Seleção. **Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)** acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** 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 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® (etanercepte)** ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24 semanas.

No Estudo 1, o grupo tratado com **Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)** haviam atingido PASI 75 em comparação a 5% dos

que receberam placebo. Os principais resultados dos Estudos 2 e 3 são apresentados a seguir.

### RESPOSTAS DOS PACIENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2 E 3

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

\*p ≤ 0,0001 em comparação ao placebo

a. Não foram feitas comparações estatísticas com o placebo na Semana 24 no Estudo 1 pois o grupo placebo original começou a receber **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg 2x/semana da Semana 13 à Semana 24.

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

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

O Estudo 2 também teve um período de descontinuação do medicamento durante o qual foi interrompido o tratamento dos pacientes que atingiram uma melhora do PASI de no mínimo 50% na Semana 24. Os pacientes foram observados fora do tratamento para ocorrência de rebote (PASI ≥ 150% da Fase Basal) e tempo para recorrência (definida como perda de no mínimo metade da melhora obtida entre a Fase 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 sérios relacionados à psoríase. Houve algumas evidências que confirmaram o benefício do re-tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)** 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.

#### Posologia uma vez por semana

A segurança e a eficácia de **Enbrel® (etanercepte)** 50 mg (duas injeções de 25 mg SC) administrado uma vez por semana foram avaliadas em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 420 pacientes com AR ativa. Cinquenta e três pacientes receberam placebo, 214 receberam **Enbrel® (etanercepte)** 50 mg uma vez por semana e 153 receberam **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia dos dois grupos de tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** foram semelhantes.

### 3. INDICAÇÕES

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

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

**Enbrel® (etanercepte)** está indicado no tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a severa, quando a resposta a um ou mais DMARD (droga modificadora da doença artrite reumatóide) se mostrar insatisfatória.

**Enbrel® (etanercepte)** está indicado no tratamento da artrite crônica juvenil em curso poliarticular em menores (com idade entre 4 a 17 anos) que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs (droga modificadora da doença artrite reumatóide).

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

**Enbrel® (etanercepte)** é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica.

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

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao **Enbrel® (etanercepte)** ou a qualquer componente da formulação do produto.

**Enbrel® (etanercepte)** é contra-indicado em pacientes com septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia (ver **Advertências** e **Reações Adversas a Medicamentos**).

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

#### **5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

A solução de **Enbrel® (etanercepte)** deve ser administrada imediatamente após a reconstituição. Se não for imediatamente usada, a solução reconstituída deve ser mantida no frasco-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) e usada dentro de 6 horas após a reconstituição.

**Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)** devem ser orientados quanto à mistura do pó com o líquido e 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.

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

### **Instruções para Preparo e Administração da Injeção de Enbrel® (etanercepte)**

Este item é dividido nos seguintes subitens:

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

#### **a. Introdução**

**Enbrel® (etanercepte)** deve ser usado apenas por via subcutânea.

As orientações a seguir explicam como preparar e administrar **Enbrel® (etanercepte)**. 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 (auto-administração) 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® (etanercepte)**
  - 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® (etanercepte) para administração**

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

Diagrama 1



- Use um novo lenço umedecido com álcool para limpar a tampa cinza do frasco-ampola de **Enbrel® (etanercepte)**. 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® (etanercepte)** 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.

Diagrama 2

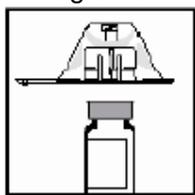
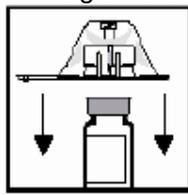
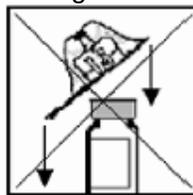


Diagrama 3



CORRETO

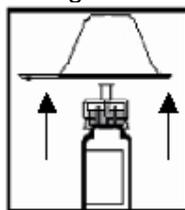
Diagrama 4



INCORRETO

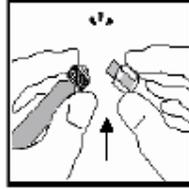
- Ainda segurando o frasco-ampola com uma das mãos, retire a embalagem plástica do adaptador para frasco-ampola (ver Diagrama 5).

Diagrama 5



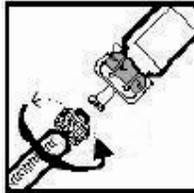
- Retire a tampa de borracha protetora que cobre o bico da seringa rompendo a área perfurada da tampa branca. Para isso, segure a argola dessa tampa enquanto aperta a ponta da tampa com a outra mão e movimente-a para cima e para baixo até rompê-la (ver Diagrama 6). **NÃO** retire a argola branca que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

Diagrama 6



- 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).

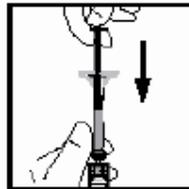
Diagrama 7



#### d. Adição do diluente

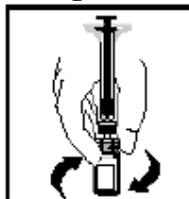
- Segure o frasco-ampola na posição vertical sobre a superfície plana, empurre LENTAMENTE o êmbolo até que todo o solvente passe para o frasco-ampola. Isso irá ajudar a evitar a formação de espuma (muitas bolhas) (ver Diagrama 8).
- Após a adição do diluente a **Enbrel® (etanercepte)**, o êmbolo pode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

Diagrama 8



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

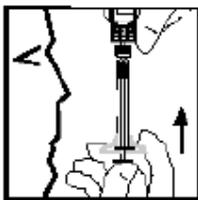
Diagrama 9



#### e. Retirada da solução de Enbrel® (etanercepte) do frasco-ampola

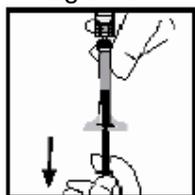
- Com a seringa ainda encaixada no frasco-ampola e ao adaptador, segure o frasco-ampola de cabeça para baixo na altura dos olhos. Empurre todo o êmbolo na seringa (Diagrama 10).

Diagrama 10



- Em seguida, puxe lentamente o êmbolo de volta para aspirar o líquido na seringa (Diagrama 11). A menos que orientado por seu médico, aspire todo o volume. Para crianças, retirar apenas a quantidade de líquido indicada pelo médico. Após ter aspirado o **Enbrel® (etanercepte)** 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 (Diagrama 12).

Diagrama 12



- Coloque a seringa contendo a solução sobre a superfície limpa e plana. Certifique-se de que a ponta não encoste em 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



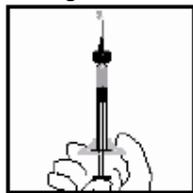
- Cuidadosamente retire o invólucro plástico da agulha (ver Diagrama 15).

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).

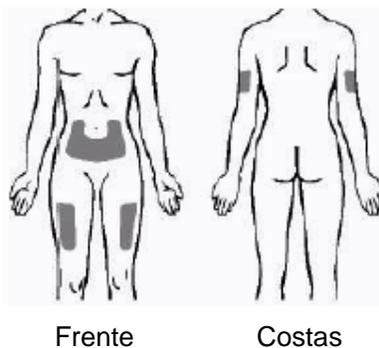
Diagrama 16



#### **g. Escolha de um local para administração**

- Escolha um local para administração na coxa, barriga (evitando um raio de 5 cm ao redor do umbigo) ou parte posterior do braço (ver Diagrama 17).

Diagrama 17

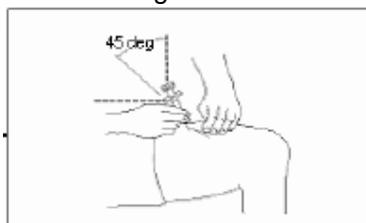


- A cada nova aplicação, escolha um local diferente, a pelo menos 3 cm de distância do local de aplicação anterior. **NÃO** aplique a injeção em áreas em que a pele esteja sensível, com hematoma, avermelhada ou endurecida (pode ser útil fazer anotações sobre a localização das injeções anteriores).

#### h. Preparo do local de administração e injeção da solução de Enbrel® (etanercepte)

- Limpe o local onde **Enbrel® (etanercepte)** 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 em um ângulo de aproximadamente 45° com a pele (ver Diagrama 18).

Diagrama 18



- Com um movimento rápido e curto, introduza a agulha na pele.
- Solte a pele.
- Com a mão livre, empurre lentamente o êmbolo para injetar a solução (ver Diagrama 19).

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.
- Pressione um chumaço de algodão sobre o local da administração por 10 segundos. Pode ocorrer um pequeno sangramento. **NÃO** esfregue o local da administração. O uso de curativo é opcional.

## i. Descarte dos materiais

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

## 6. POSOLOGIA

### Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatóide

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

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

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

O uso de metotrexato, glicocorticóides, salicilatos, antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** em adultos.

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

### Pacientes Adultos com Psoríase em Placas

A dose do **Enbrel® (etanercepte)** 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.

### Uso em menores (≥ 4 e < 18 anos)

A dose recomendada para pacientes pediátricos de 4 a 17 anos com ACJ poliarticular ativa é de 0,8 mg/kg de **Enbrel® (etanercepte)** por semana (até o máximo de 50 mg por semana). A dose máxima permitida em um único local de administração é de 25 mg (1,0 ml). Portanto, para pacientes pediátricos com mais de 31 kg, a dose semanal total deve ser administrada em duas injeções subcutâneas (SC), no mesmo dia ou com 3 ou 4 dias de intervalo. A dose para pacientes pediátricos com 31 kg ou menos deve ser administrada em uma injeção única SC uma vez por semana. Glicocorticóides, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)**. O uso concomitante de metotrexato e doses mais altas de **Enbrel® (etanercepte)** não foi estudado em pacientes pediátricos.

**Enbrel® (etanercepte)** não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade.

### **Uso em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática**

Não é necessário ajuste de dose.

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

## **7. ADVERTÊNCIAS**

Somente para uso subcutâneo.

Foram relatadas infecções sérias e septicemia, incluindo óbitos, com o uso de **Enbrel® (etanercepte)**. Os pacientes que desenvolvem uma infecção nova durante o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** devem ser atentamente monitorizados. A administração do medicamento deve ser descontinuada se o paciente desenvolver uma infecção séria. Os médicos devem ter cautela ao considerar o uso deste medicamento em pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas ou com condições subjacentes que possam predispor a infecções (ver **Contra-Indicações**, e **Reações Adversas a Medicamentos**).

A administração concomitante de etanercepte e anakinra foi associada a um risco aumentado de infecções sérias e neutropenia. Essa combinação não demonstrou aumento no benefício clínico, portanto esse uso não é recomendado (ver **Interações Medicamentosas**).

Em um estudo controlado por placebo de 180 pacientes com granulomatose de Wegener, a adição do etanercepte ao tratamento padrão (incluindo ciclofosfamida e esteróides em dose elevada) não foi mais eficaz que o tratamento padrão sozinho. O grupo de pacientes que recebeu o etanercepte 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 etanercepte no tratamento da granulomatose de Wegener.

A tampa protetora da seringa (diluente) contém látex (borracha natural seca), que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseada ou administrada a pessoas com hipersensibilidade (alergia) conhecida ou possível ao látex.

### **Precauções**

#### **Reações alérgicas**

Foram relatadas reações alérgicas associadas à administração de **Enbrel® (etanercepte)**. Se ocorrer alguma reação anafilática ou alérgica séria, descontinuar imediatamente a administração do medicamento (ver **Reações Adversas a Medicamentos**).

#### **Imunossupressão**

Existe a possibilidade das terapias anti-TNF, incluindo o **Enbrel® (etanercepte)**, 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. No período pós-comercialização, vêm sendo recebidos relatos de doenças malignas em diversos órgãos. Ainda não se sabe ao certo qual o impacto do tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** sobre o desenvolvimento e a progressão das doenças malignas e infecções ativas e/ou crônicas. Nos estudos clínicos controlados com antagonistas do TNF, foram observados mais casos de linfoma entre os pacientes que receberam o antagonista de TNF do que entre os controles. No entanto, a ocorrência foi rara e o período de acompanhamento dos pacientes do grupo placebo foi mais curto que o do grupo que recebeu a terapia com antagonista de TNF. Além disso, o risco histórico de linfoma é maior em pacientes com artrite reumatóide com doença inflamatória altamente ativa e de longa duração, o que complica a estimativa de risco. Com o que se sabe atualmente, não se pode excluir um possível risco de desenvolvimento de linfomas ou outras doenças malignas em pacientes tratados com um antagonista de TNF.

### **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® (etanercepte)**. Deve-se ter cuidado com pacientes que estejam sendo tratados com **Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)**. Esses pacientes devem ser avaliados com urgência, inclusive com a realização de hemograma completo; se as discrasias sanguíneas forem confirmadas, **Enbrel® (etanercepte)** deve ser descontinuado.

### **Formação de auto-anticorpos**

O tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** pode estar associado à formação de anticorpos auto-ímmunes (ver **Reações Adversas a Medicamentos**).

### **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® (etanercepte)** 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® (etanercepte)**. 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® (etanercepte)**.

### **Eventos do Sistema Nervoso Central (SNC)**

Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos que avaliassem o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)** (ver **Reações Adversas a Medicamentos**); ainda não se sabe ao certo qual a relação causal com o tratamento com **Enbrel® (etanercepte)**. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, ao prescrever terapia com **Enbrel® (etanercepte)** a pacientes com doença desmielinizante do SNC preexistente ou de início recente ou àqueles pacientes considerados como tendo um risco aumentado de desenvolver distúrbios desmielinizantes.

### **Distúrbios cardíacos**

Houve relatos pós-comercialização de piora da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que recebem **Enbrel® (etanercepte)**. Dois estudos clínicos de grande porte que avaliaram o uso de **Enbrel® (etanercepte)** 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® (etanercepte)**. Além disso, um estudo clínico que avaliou o uso do 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® (etanercepte)** em pacientes que também sofrem de ICC.

### **Infecções**

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

### **Tuberculose (TB)**

Antes do início da terapia com **Enbrel® (etanercepte)**, qualquer paciente com risco aumentado de TB deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de TB infecção latente deve ser iniciada antes da terapia com **Enbrel® (etanercepte)**. As diretrizes locais aplicáveis devem ser consultadas. Os pacientes com AR parecem ter uma taxa aumentada de TB infecção. Não se sabe se a terapia com **Enbrel® (etanercepte)** aumenta esse risco.

### **Reativação do vírus da Hepatite B**

Foi relatada reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos desse vírus e que recebem agentes anti-TNF, incluindo etanercepte. A maioria desses relatos ocorreu em pacientes que recebiam concomitantemente outros medicamentos que suprimem o sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação do HBV. 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.

Embora não se tenha estabelecido uma relação causal com o etanercepte, deve-se ter cautela ao administrar o etanercepte para pacientes identificados como portadores do HBV. Se o etanercepte for utilizado em portadores do HBV, os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV.

### **Piora da Hepatite C**

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

### **Gravidez**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

## **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso em idosos**

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

### **Uso em crianças**

**Enbrel® (etanercepte)** não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade (ver **Indicações** e **Posologia**).

### **Uso durante a gravidez**

Ainda não se estabeleceu o uso seguro de **Enbrel® (etanercepte)** durante a gravidez. Somente utilize **Enbrel® (etanercepte)** durante a gravidez se for realmente necessário e sob estrita orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

### **Uso durante a lactação**

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

## **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Foi observado que pacientes tratados com etanercepte e anakinra tiveram uma taxa maior de infecções sérias quando comparados com pacientes que foram tratados apenas com etanercepte (dados históricos). Adicionalmente, em um estudo duplo-cego placebo controlado em pacientes recebendo terapia de base com metotrexato, observou-se que os pacientes tratados com etanercepte e anakinra tinham uma taxa maior de infecções sérias e neutropenia do que os pacientes tratados apenas com etanercepte (ver **Advertências**).

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

Em estudos clínicos envolvendo pacientes adultos com artrite reumatóide, não foram observadas interações ao se administrar **Enbrel® (etanercepte)** com glicocorticóides salicilatos (exceto sulfassalazina), antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), analgésicos ou metotrexato.

O metotrexato não altera a farmacocinética de **Enbrel® (etanercepte)**.

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

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Pacientes Adultos

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

#### *Reações no local da administração*

Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com **Enbrel® (etanercepte)** 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. 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® (etanercepte)**.

#### *Infecções*

Foram relatadas infecções sérias e fatais. Entre os patógenos mencionados estão bactérias, micobactérias (incluindo a da tuberculose), vírus e fungos (ver **Advertências**).

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

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

## **Câncer**

A freqüência e incidência de novas doenças malignas observadas nos estudos clínicos com **Enbrel® (etanercepte)** foram semelhantes às esperadas nas populações estudadas (ver **Advertências**). Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas afetando diversos locais.

Existem relatos de doenças malignas em um estudo clínico de pacientes em tratamento para granulomatose de Wegener (ver **Advertências**).

## **Formação de auto-anticorpos**

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 auto-imune. Não se sabe qual o impacto do tratamento a longo prazo com **Enbrel® (etanercepte)** sobre o desenvolvimento de doenças auto-imunes.

Raros relatos foram descritos em pacientes, incluindo portadores de fator reumatóide positivo, que desenvolveram auto-anticorpos 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 outros efeitos indesejáveis).

As reações adversas relacionadas com **Enbrel® (etanercepte)** estão de acordo com as seguintes freqüências:

Muito comuns:  $\geq 10\%$   
Comuns:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$   
Incomuns:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$   
Raras:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$   
Muito raras:  $< 0,01\%$

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

### **Sistema Corporal**

### **Reação Adversa**

#### Distúrbios do sistema linfático e sangue

Incomum  
Raras

Trombocitopenia  
Anemia, leucopenia, neutropenia,  
pancitopenia (ver **Advertências**)

Muito rara

Anemia aplástica  
(ver **Advertências**)

#### Distúrbios do sistema imune

Comum

Reações alérgicas (ver Distúrbios da pele e tecido cutâneo), formação de auto-anticorpo

Raras Reações alérgicas/anafiláticas sérias (incluindo angioedema, broncoespasmo)

#### Distúrbios gerais e condições no local da administração

Comum Febre

#### Distúrbios do sistema nervoso

Raras Convulsões, eventos desmielinizantes do SNC, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (ver **Advertências**)

#### Distúrbios da pele e tecido cutâneo

Comum Prurido

Incomum Erupção cutânea, urticária

Raras Vasculite cutânea (incluindo vasculite leucocitoclástica)

#### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos

Raras Lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discóide, síndrome do tipo lúpus

#### Distúrbios cardíacos

Raras Houve relatos de piora de insuficiência cardíaca congestiva.

#### Distúrbios hepatobiliares

Raras Enzimas hepáticas elevadas, hepatite autoimune

### **Pacientes Pediátricos**

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

Os pacientes com artrite crônica juvenil tratados com **Enbrel® (etanercepte)** apresentaram incidência significativamente maior de reações no local da administração (eritema e/ou prurido, dor ou inchaço) do que os pacientes tratados com placebo em estudos clínicos controlados.

Infecção foi o evento adverso mais comum em pacientes pediátricos tratados com **Enbrel® (etanercepte)**, tendo ocorrido com incidência semelhante à observada no grupo placebo. Os tipos de infecções relatadas em pacientes com artrite crônica

juvenil foram, em geral, leves e compatíveis com os freqüentemente 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 crônica juvenil tratados com **Enbrel® (etanercepte)**.

## 11. SUPERDOSE

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

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

Não há antídoto conhecido para **Enbrel® (etanercepte)**.

## 12. ARMAZENAGEM

Conservar o pó líofilo sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) antes da reconstituição. Não congelar.

A solução de **Enbrel® (etanercepte)** deve ser administrada imediatamente após a reconstituição. Se não for imediatamente usada, a solução reconstituída deve ser mantida no frasco-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) e usada dentro de 6 horas após a reconstituição.

O prazo de validade do pó líofilo injetável de **Enbrel® (etanercepte)** 25 mg é de 24 meses e de 50 mg é de 36 meses contados a partir da data de fabricação indicada na embalagem externa. A validade do diluente está gravada na seringa preenchida e não corresponde à validade do pó líofilo injetável. No momento do uso, verifique a validade do pó líofilo injetável e do diluente.

## III) DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.2110.0206

Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura - CRF- SP nº 9258

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Biberach an der Riss, Alemanha.

Embalado por:

Wyeth Pharmaceuticals - Havant, Hampshire, Reino Unido.

Importado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5 - Itapevi - SP - Brasil

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000-160625

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

CDS14v4