

Enerceptan[®]

Etanercept

25 mg/0,5 ml.  50 mg/1,0 ml.

Solución Inyectable en jeringa prellenada. Vía subcutánea

venta bajo receta archivada INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada jeringa prellenada de Enerceptan[®] 25 mg contiene: Etanercept 25 mg y excipientes: Sacarosa, Cloruro de sodio, Clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico, Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml. Cada jeringa prellenada de Enerceptan[®] 50 mg contiene: Etanercept 50 mg y excipientes: Sacarosa, Cloruro de sodio, Clorhidrato de L-arginina, Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico, Agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable en jeringa prellenada por vía subcutánea.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

El etanercept en un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa utilizado en:

- Artritis reumatoidea activa moderada o hasta severa: está indicado para la reducción y mejora de la sintomatología de la enfermedad.
- Artritis reumatoidea activa moderada o hasta severa en combinación con otros fármacos en pacientes refractarios a otras drogas.
- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa moderada o hasta severa: está indicado para la reducción y mejora de la sintomatología de la enfermedad cuando no han tenido respuesta a otras drogas.
- Artritis reumatoidea activa con artritis psoriásica: está indicado para la reducción de la sintomatología de la enfermedad.
- Artritis reumatoidea activa con artritis psoriásica en combinación con otros fármacos en pacientes refractarios a otras drogas.
- Espondilitis anquilosante activa: está indicado para la reducción de la sintomatología de la enfermedad.
- Psoriasis crónica en placa en pacientes adultos mayores de 18 años moderada o severa que son intolerantes o que se les ha contraindicado otros tratamientos sistémicos como la ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Posología y forma de administración

Artritis reumatoide, Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Dosis recomendada: 50 mg en una sola dosis una vez por semana o dos de 25 mg en el mismo día o con intervalo de 3/4 días en diferentes lugares del cuerpo cada una. Pueden administrarse en forma combinada fármacos como: metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, o cualquier analgésico.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Dosis recomendada: para pacientes pediátricos de entre 4 y 17 años administrar hasta 25 mg (0,4 mg/Kg.) por dosis dos veces por semana entre 3 y 4 días de amplitud para cada dosis en diferentes lugares del cuerpo cada una.

Pueden administrarse en forma combinada fármacos como: glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o cualquier analgésico.

Psoriasis en placa

Dosis recomendada: 50 mg dos veces por semana con intervalo de 3/4 días por un período de 3 meses en diferentes lugares del cuerpo cada una. Al cabo habrá una reducción de la dosis a 50 mg una vez por semana.

Nota: Si los pacientes con algunas de las patologías antes descritas conviven con disfunción renal o hepática, o si son pacientes geriátricos, no es necesario ajustar las dosis para estos casos.

Forma de administración

Vía subcutánea en muslo, abdomen, o brazo. No aplicar en el mismo lugar cada inyección.

Contraindicaciones

- Pacientes con infecciones activas serias, crónicas o localizadas.
- Pacientes con septicemia o riesgo de sepsis
- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se advierte de la aparición posible y hasta mortal de algunas infecciones, sepsis, tuberculosis, entre otras. Deberá llevarse un control médico estricto, y se sugiere la

suspensión del tratamiento con etanercept con la presencia de alguna de estas infecciones. Los pacientes en tratamiento con Enerceptan[®] con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas deberán extremar las precauciones y la monitorización. Podría ser reactivada la tuberculosis latente, cuando estos pacientes sean tratados con etanercept. Los pacientes antes de comenzar el tratamiento deberán ser analizados para esta enfermedad, y evaluar el riesgo del tratamiento con el antagonista del FNT. Los pacientes con artritis reumatoidea son más propensos al desarrollo de tuberculosis.

Otra de las patologías que podría reactivar la actividad de su agente es la del virus de la Hepatitis B cuando se comenzara la terapia con etanercept. Una de las causas posibles podría estar dada con la administración concomitante con agentes inmunosupresores para la hepatitis. Deberá tenerse precaución con estos pacientes, y ser evaluados continuamente.

Se advierte la aparición de infecciones serias y de neutropenia en paciente que combinen la terapia de etanercept con anakinra. No es recomendable esta asociación. Se advierte la aparición de algunos efectos adversos en la utilización concomitante de etanercept y abatacept. No es recomendable esta asociación.

Se advierte la aparición de algunos efectos adversos en la utilización concomitante de etanercept y abatacept. No es recomendable esta asociación.

Los pacientes con artritis reumatoide y con psoriasis tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas.

Podrían aparecer reacciones alérgicas serias o anafilactoides. En estos casos deberá suspenderse el tratamiento inmediatamente.

La terapia con etanercept así como con otros agente bloqueantes del factor de necrosis tumoral (FNT), podrían afectar la modulación de la respuesta inflamatoria, disminuir la defensa contra diferentes huéspedes o hasta favorecer diferentes procesos malignos. Deberá evaluarse la posibilidad antes, durante y después del tratamiento con etanercept de posibles infecciones.

De forma muy rara y poco frecuente podría aparecer algún tipo de linfomas, o hasta tumores, en los tratamientos de bloqueantes del FNT, con mayor riesgo en pacientes con artritis reumatoidea y con enfermedad inflamatoria de alta actividad.

De forma muy rara y poco frecuente también la terapia con etanercept podría afectar algunos niveles hemáticos como pancitopenia. Esta alteración puede llevar a patologías como discrasias sanguíneas. Para estos casos o para pacientes con antecedentes de esta patología deberán tomarse precauciones y hacerse un mayor seguimiento. Alguno de los signos que puedan aparecer son: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragias o palidez, por las cuales deberá consultarse inmediatamente al profesional. Con la confirmación de esta patología se recomienda la suspensión de la administración de etanercept.

No se descarta la generación de anticuerpos en la administración de etanercept.

Los pacientes tanto pediátricos como los pacientes que estén considerando vacunarse, podría verse afectada la eficacia del etanercept, o generar una respuesta linfofocitaria alta. Se recomienda que los pacientes pediátricos estén al día con el calendario de vacunación; se desaconseja la vacunación con vacunas atenuadas cercanas o durante el tratamiento.

Los pacientes con esclerosis múltiple pueden sufrir un aumento de la actividad de la enfermedad con el tratamiento de etanercept.

La administración de etanercept podría afectar al sistema nervioso central como la enfermedad desmielinizante. Los pacientes con riesgo de afección al sistema nervioso central deberán ser evaluados cuidadosamente.

Podrían agravarse las patologías preexistentes cardíacas con el tratamiento de etanercept, como en el caso de la agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva. Este tratamiento deberá ser evaluado minuciosamente.

Los datos sobre fertilidad o embarazo no son abundantes. Se recomienda utilizar etanercept en caso estrictamente necesario con una evaluación exhaustiva previa. Tampoco hay datos suficientes respecto de la excreción en leche materna del etanercept. Debido a que se sabe que las inmunoglobulinas se excretan en la leche, es recomendable la suspensión de la lactancia o de la terapia.

Es desconocida la efectividad y seguridad del antagonista de TNF en pacientes pediátricos menores de 4 años.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la acción sobre la capacidad de operar maquinaria.

Reacciones adversas

En la tabla 1 siguiente se describen todas las posibles reacciones adversas que podrían aparecer durante el tratamiento de etanercept para las diferentes indicaciones a las que se destina.

Efecto adverso	Tipo
Infecciones	Infecciones en psoriasis en placa con: celulitis, gastroenteritis, neumonía, abscesos y osteomielitis, tipo serias
	Infecciones respiratorias altas, no serias, comunmente informadas
	Infecciones no respiratorias altas en pacientes con artritis reumatoidea
Infecciones	Infecciones serias potencialmente fatales, que han requerido hospitalización o que han requerido antibiótico intravenoso
	Sepsis potencialmente mortales

Reacciones alérgicas	Angioderma o urticaria, reacciones alérgicas serias, broncoespasmos son raras
Procesos Neoplásicos	Tumores malignos de diferente localización en pacientes con artritis reumatoidea: Colon, mama, próstata, pulmón, no muy frecuentes
	Tumores malignos en psoriasis poco frecuentes: tumores sólidos no cutáneos, carcinoma de piel amelanóticos basales y escamosos, linfoma no Hodgkin
Alteración inmunológica	Anticuerpos anti-etanercept no neutralizantes de escasa frecuencia. Reacciones alérgicas y formación de anticuerpos son comunes.
Alteraciones vasculares	Reacciones adversas no frecuentes tales como: insuficiencia cardíaca – infarto de miocardio – isquemia miocárdica – hipertensión – hipotensión – trombosis venosa profunda – tromboflebitis
Alteraciones digestivas	Reacciones adversas no frecuentes tales como: colecistitis – pancreatitis – hemorragia gastrointestinal – apendicitis
Alteraciones al músculo esquelético y conectivo	Poco frecuentes: Bursitis – polimiositis
	Raros: Lupus eritematoso cutáneo subagudo - Lupus eritematoso discoide – síndrome lupiforme
Alteraciones respiratorias	Reacciones adversas no frecuentes: Disnea – embolia pulmonar – sarcoidosis
	Reacciones infrecuentes: enfermedad pulmonar intersticial – fibrosis pulmonar – neumonitis
Alteraciones urinarias	Reacciones adversas no frecuentes: Glomerulonefritis membranosa – cálculos renales
Alteraciones del sistema nervioso	Reacciones adversas no frecuentes raras: isquemia cerebral – depresión – esclerosis múltiple – convulsiones – enfermedad desmielinizante -
Alteraciones hepatobiliares	Raras: elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune
Alteraciones cardíacas	Raras: exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva
Alteraciones linfáticas y hemodinámicas	No frecuentes: linfadenopatías Infrecuentes: trombocitopenias Raras: anemia – leucopenia – neutropenia – pancitopenia Muy raras: anemia aplasia
Alteraciones de la piel	Reacciones infrecuentes: Psoriasis agravada – urticaria – exantema Muy raras: necrosis epidérmica tóxica Raras: vasculitis cutáneas – vasculitis leucocitoclastica – síndrome Stevens-Johnson – eritema multiforme
Otros efectos adversos	Cefaleas – Rinitis – Náuseas – Mareos – astenia – dolor abdominal- rinitis – tos – astenia – erupciones – edema periférico – trastornos respiratorios – dispepsia – sinusitis – vómitos – úlcera oral – alopecia – neumonitis
Reacciones en la zona de aplicación	Son de mayor incidencia al inicio del tratamiento: eritema – prurito – dolor – inflamación – sangrado - hematoma

Tabla 1. Reacciones adversas

Otros reacciones adversas que no tienen relación con la aplicación de etanercept
Los siguientes efectos adversos no están relacionados directamente con la aplicación de Etanercept pero podrían aparecer durante el tratamiento: Fatiga, síndrome gripal, dolor generalizado, aumento de peso, dolor de pecho, ruborización, alteración del gusto, anorexia, diarrea, xerostomía, perforación intestinal, adenopatía, dolor articular, parestesias, accidente cerebro vascular, xeroftalmia, inflamación ocular, disnea, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar, o nódulos subcutáneos.

Reacciones adversas que podrían aparecer por la dosis aplicada

Con la administración de dosis altas de etanercept, 50 mg dos veces por semana en artritis reumatoidea podría generar las siguientes reacciones: hemorragias gastrointestinales, hidrocefalia a presión normal, convulsiones, o ictus.

Reacciones adversas que podrían aparecer en artritis idiopática juvenil

Podrían desarrollarse los mismos efectos adversos que se describen en la tabla 1 para adultos con artritis reumatoidea. Los efectos con mayor frecuencia fueron los descritos como otros efectos adversos: cefalea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, eritema, prurito, o inflamación. Los pacientes pediátricos con esta afección mayores

de 4 años y hasta 17, estarían desarrollando de manera más seria las siguientes reacciones: varicela, gastroenteritis, depresión, trastornos de la personalidad, úlceras cutáneas, esofagitis, gastritis, shock séptico por estreptococo hemolítico A, diabetes mellitus I, infección en heridas y en tejidos blandos, abscesos con bacteriemia, neuritis óptica, pancitopenia, convulsiones, artritis tuberculosa, infección urinaria, coagulopatía, vasculitis cutánea, aumento del nivel de las transaminasas.

Interacciones

Podrían generarse interacciones en el uso concomitante de etanercept con un antagonista humano del receptor de la interleukina-1 como la anakinra. Se desarrollarían infecciones sericas y neutropenia con esta interacción.

En la administración de etanercept y un modulador de coestimulación selectivo que inhibe la coestimulación de las células T como abatacept, podría aumentar la incidencia de reacciones adversas serias, sin mostrar beneficio. No esta recomendada esta concomitancia.

La administración conjunta de sulfasalazina y etanercept generan disminución en el recuento de leucocitos.

Los fármacos que no han mostrado interacción con el etanercept son: Digoxina, warfarina, metotrexato, glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina descripta mas arriba), y AINE.

Sobredosis

Se desconoce la existencia de algún antídoto para la sobredosis con etanercept.

No se ha establecido una dosis máxima tolerada para seres humanos de etanercept. De los datos preclínicos se deduce la no letalidad en los animales, y que no existió toxicidad dosis dependiente en estos.

Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Centro Nacional de Intoxicaciones - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/

4658-7777/ 0800-333-0160

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: L04AB01

El Etanercept es una proteína dimérica de fusión compuesta por receptor p75 para el factor de necrosis tumoral unida a la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. Esta proteína fue obtenida por tecnología de ADN recombinante a partir de cultivo de células de ovario de hámster (CHO).

La porción Fc está compuesta por los dominios CH₂ y CH₃ pero no la CH₁, y la región bisagra.

El Etanercept contiene 934 aminoácidos y pesa 150 kDa aproximadamente, y tiene una actividad específica de 1,4 x 10⁸ unidades/mg.

La función de esta proteína es unirse al FNT bloqueando la interacción con los receptores de superficie celulares. De esta manera interviene directamente sobre las respuestas inflamatorias e inmunitarias, especialmente en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide, artritis reumatoidea ideopática juvenil, espondilitis anquilosante. El etanercept puede modular las respuestas biológicas controladas por otras moléculas que son inducidas o reguladas por el TNF, como por ejemplo las citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas.

Propiedades farmacocinéticas

La concentración máxima alcanzada a las 48 horas después de la administración, y la biodisponibilidad después de aplicación llega al 76%.

La concentración máxima alcanzada luego de una aplicación de 25 mg llegaría hasta 1,65 ± 0,66 µg/ml, y no hay evidencia de saturación del clearance para esta dosis. Se estima que el volumen de distribución para la dosis de 25 mg es de 13,9 ± 9,4 litros.

Tanto la absorción como la eliminación del etanercept del organismo son de manera lenta, teniendo 80 horas de vida media. Para pacientes con estas patologías el clearance de eliminación sería aproximadamente 175 ± 116 ml/hs. No está establecida la necesidad de ajustar la dosis para pacientes que sufran de disfunción hepática y reciban Etanercept.

Es esperable que una dosis única de 50 mg/ml sea equivalente a dos dosis de 25 mg/ml en forma consecutiva.

Datos preclínicos sobre seguridad

En los ensayos para determinar toxicidad no hay observaciones de toxicidad dependiente de la dosis ni en el órgano diana.

No hay datos que determinen la genotoxicidad del etanercept.

En el estudio en roedores se determinó el desarrollo de anticuerpos neutralizantes, por lo cual no se estudió la carcinogenicidad o la valoración estándar de fertilidad y toxicidad postnatal.

Etanercept no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2000 mg/kg ó después de una dosis única intravenosa de 1000 mg/kg. No hay muestras de toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces por semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/

kg) que resulta en un área bajo curva (AUC) basada en concentraciones séricas del fármaco que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtendrían en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

No se han estudiado incompatibilidades, pero no se recomienda la coadministración con otra medicación.

Período de validez

24 meses a 2 - 8 °C (refrigerado en heladera).

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C) en el embalaje original. No congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en jeringas prellenadas está lista para su uso. También puede administrarse con un autoinyector adecuado.

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

INSTRUCCIONES DE USO

Cómo administrar el producto

Enerceptan® debe inyectarse por vía subcutánea.

Si es posible, la primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional debidamente capacitado. Puesto que Enerceptan® se presenta en jeringas prellenadas para su administración subcutánea, usted o un miembro de la familia, o un amigo puede administrarle el medicamento en forma segura en su domicilio.

Para la administración de Enerceptan® lea las siguientes instrucciones:

Administración subcutánea (bajo la piel)

1. Lea las instrucciones y aplíquese todos los días a la misma hora Enerceptan®
2. Lávese las manos e higienice la zona donde apoyará los elementos.
3. Reúna los elementos que va a necesitar: envase completo con la jeringa prellenada conteniendo Enerceptan® + algodón + alcohol + recipiente descartador plástico.
4. Compruebe que la solución resultante es límpida y no contenga partículas. No agite la jeringa.
5. Elimine las burbujas de aire que pueda haber en la jeringa mediante golpes suaves sobre la misma mientras la mantiene en posición vertical hacia arriba. Empuje el émbolo suavemente hasta que las burbujas de aire desaparezcan.
6. Inyéctese la solución enseguida con la asistencia de su médico o enfermero, o como le hayan indicado realizarlo. Zonas de aplicación: abdomen, parte delantera del muslo. Evite irritaciones eligiendo una zona diferente para cada aplicación y vaya rotando los sitios de aplicación.
7. Higienice la piel mediante movimientos circulares con una torunda de algodón humedecido en alcohol.
8. Retire el capuchón protector de la jeringa. No toque la aguja y no deje que ésta toque ninguna superficie.
9. Forme un pliego de piel en el sitio de inyección tomando la piel firmemente entre el dedo pulgar e índice de una mano. Con la otra mano introduzca la aguja en un ángulo de 45° a 90°.
10. Empuje el émbolo suavemente hasta introducir todo el líquido. No inyecte directamente en una vena.

REPORTE ANTE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS

Ante sospecha de reacciones adversas puede informar a GEMABIOTECH S.A.U. llamando en forma gratuita al **0-800-888-0009** o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@gemabiotech.com

Asimismo, ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde **0800-333-1234**.

Naturaleza y contenido del envase

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

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

Enerceptan® 25 mg se presenta en un envase con 1, 2, 4 ó 12 jeringas prellenadas.

Enerceptan® 50 mg se presenta en un envase con 1, 2, 4 ó 12 jeringas prellenadas.

Condición de expendio

Venta bajo receta archivada

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

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por El Ministerio De Salud de la Nación
Certificado N°: 58792.

GEMABIOTECH S.A.U.

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

Director Técnico: Mónica Bustos, Farmacéutica

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

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

Última revisión: Agosto 2018.