

**Bio-Manguinhos Etanercepte
(etanercepte)**

Bio-Manguinhos

Solução injetável

50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE etanercepte

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE contém 50 mg de etanercepte.

Excipientes: açúcar, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e água para injetáveis.

Não contém conservantes.

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Enbrel. O desenvolvimento do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE demonstrou que ele é comparável ao Enbrel em termos de qualidade, segurança e eficácia.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Adultos com Artrite reumatoide**

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE (etanercepte) está indicado para redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão do dano estrutural em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave. BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia. BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, quando a resposta a um ou mais DMARDs (drogas antirreumáticas modificadoras da doença) se mostrar insatisfatória.

- **Adulto com Artrite psoriásica**

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

Espondiloartrite axial

- **Adultos com Espondilite anquilosante**

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes com espondilite anquilosante ativa.

- **Adultos com Espondiloartrite axial não radiográfica**

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é indicado para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial não radiográfica grave com sinais de inflamação, conforme indicado pela elevação de proteína C reativa (PCR) e/ou alteração

à ressonância magnética, que tenham apresentado uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional.

- **Adultos com Psoríase em placas**

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é indicado para o tratamento de pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatas a terapia sistêmica ou fototerapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e o medicamento comparador Enbrel. A comparabilidade do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do medicamento comparador Enbrel, em termos de eficácia clínica, foi demonstrada no Estudo SB4-G31-RA, um Estudo Clínico de Fase III em pacientes com AR moderada a grave, apesar da terapia com MTX.

Comparabilidade do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE com o Enbrel

A eficácia, a segurança/tolerabilidade e a imunogenicidade do **BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE** e do **Enbrel** foram avaliadas no Estudo Clínico de Fase III, que é um estudo de equivalência controlado, randomizado, duplo cego (Estudo SB4-G31- RA). O estudo avaliou 596 pacientes com idades de 18-75 anos com doença ativa moderada a grave, apesar da terapia com MTX. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (n=299) ou Enbrel 50 mg (n=297) uma vez por semana via injeção subcutânea. Os pacientes foram inscritos no estudo e acompanhados por até 56 semanas após a Randomização, que consiste de 52 semanas de tratamento ativo e 4 semanas de acompanhamento de segurança.

O objetivo primário foi demonstrar a equivalência do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel na Semana 24 nos termos dos 20% do critério de resposta do American College of Rheumatology (ACR20). Para declarar a equivalência entre os grupos de tratamento, o intervalo de confiança bilateral de 95% de diferença ajustada nas taxas de resposta do ACR20 entre os grupos de tratamento deverão estar contidos dentro da margem de equivalência predefinida de [-15%, 15%]. Os objetivos secundários foram para avaliar a eficácia usando os *endpoints* de eficácia relevantes, diferente do ACR20 nas Semanas 24, e para avaliar a segurança / tolerabilidade e imunogenicidade do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE comparado com o Enbrel. Além disso, foram avaliados a PK em estado estável do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel.

As taxas de respostas de ACR20 na Semana 24 foram equivalentes para BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e para o Enbrel no conjunto por protocolo 1 (PPS1). A proporção de pacientes que atingiram a resposta do ACR20 no PPS1 foi de 78.1% (193/247) e 80.5% (190/236) nos grupos de tratamento do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e Enbrel, respectivamente. Além disso, com a imputação de não-responsivos, as taxas de respostas de ACR20 do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel foram equivalentes na Semana 24 para o conjunto de análise total (FAS); 73,6% dos pacientes de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e 71,1% dos pacientes de Enbrel que atingiram a taxa de resposta do ACR20 na Semana 24.

A análise do ACR20, ACR50, ACR70, ACR-N, DAS28 nas Semanas 24 e 52, e a mudança a partir do basal no dano na articulação estrutural na Semana 52 são mostradas na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3. A similaridade do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel foi ainda demonstrada na AUC do ACR-N até a Semana 24, a resposta EULAR nas Semanas 24 e 52, a AUC da alteração no DAS28 do basal até a Semana 24 e a resposta clínica principal na Semana 52.

Tabela 1. Análise das Taxas de Resposta do ACR, Conjunto Por Protocolo (Estudo SB4-G31-RA)

Resposta ACR	Timepoint (Ponto de tempo)	Tratamento	n/n'	(%)	Taxa de Diferença Ajustada	IC de 95%
ACR20 ^a	Semana 24	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=247)	193/247	(78.1)	-2.37%	-9.54%, 4.80%
		Enbrel [®] 50 mg (N=236)	190/236	(80.5)		
	Semana 52	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=224)	181/224	(80.8)	-0.74%	-8.03%, 6.56%
		Enbrel [®] 50 mg (N=216)	176/216	(81.5)		
ACR50 ^b	Semana 24	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=247)	114/247	(46.2)	4.36%	-4.33%, 3.05%
		Enbrel [®] 50 mg (N=236)	100/236	(42.4)		
	Semana 52	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=224)	131/224	(58.5)	4.50%	-4.67%, 13.67%
		Enbrel [®] 50 mg (N=216)	115/216	(53.2)		
ACR70 ^c	Semana 24	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=247)	63/247	(25.5)	3.29%	-4.18%, 0.76%
		Enbrel [®] 50 mg (N=236)	53/236	(22.5)		
	Semana 52	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=224)	84/224	(37.5)	7.02%	-1.69%, 15.74%
		Enbrel [®] 50 mg (N=216)	67/216	(31.0)		

^a ACR20 = Critérios de resposta de 20% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] ^b
ACR50 = Critérios de resposta de 50% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] ^c
ACR70 = Critérios de resposta de 70% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] IC
= intervalo de confiança; N = número de pacientes no conjunto por protocolo 1 ou 2; n' = número de pacientes com uma avaliação;
n = número de respondentes.

O conjunto por protocolo 1 (PPS1) = PPS1 consiste de todos os conjuntos de análises completas de pacientes que concluíram a visita da Semana 24 e tinham uma adesão (a partir do basal da Semana 24) dentro da faixa de 80-120% dos números esperados das injeções de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE ou Enbrel e a soma esperada das doses de MTX sem quaisquer desvios de protocolos maiores (PDs) que afetassem a avaliação da eficácia. O PPS1 foi o conjunto de análise primária. Os PDs maiores que levaram a exclusão deste conjunto foram pré-especificados antes de desmascarar os códigos de tratamento para análises.

O conjunto por protocolo 2 (PPS2) = PPS2 consiste de todos os conjuntos de análises completas de pacientes que concluíram a visita da Semana 52 e tinham uma adesão (a partir do basal da Semana 52) dentro da faixa de 80-120% dos números esperados das injeções de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE ou Enbrel, e a soma esperada das doses de MTX sem quaisquer PDs maiores que afetassem a avaliação da eficácia.

As porcentagens tiveram como base o número de pacientes no conjunto por protocolo 1 ou no conjunto por protocolo 2.

Tabela 2. Taxas de Resposta de ACR e DAS28 na Semana 24 e 52, Conjunto de Análise Completa (Estudo SB4-G31-RA)

Timepoint	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg (N=299)	Enbrel 50 mg (N=297)
ACR 20^a		
Semana 24	73.6%	71.7%
Semana 52	70.2%	65.7%
ACR 50^b		
Semana 24	42.8%	39.1%
Semana 52	47.8%	42.1%
ACR 70^c		
Semana 24	23.1%	19.9%
Semana 52	30.4%	24.6%
ACR-N^d		
Semana 24	45.03%	43.72%
Semana 52	52.08%	49.17%
DAS28^e		
Semana 24	2.5697	2.5037
Semana 52	2.9108	2.7990

^a ACR20 = Critérios de resposta de 20% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] ^b
ACR50 = Critérios de resposta de 50% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] ^c
ACR70 = Critérios de resposta de 70% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] ^d
ACR-N = Índice Numérico da resposta ACR ^e DAS28 = Alteração na Pontuação de Atividade de Doença com base em uma contagem de 28 articulações.

Conjunto de Análise Completa (FAS) = FAS consiste de todos os pacientes que foram randomizados na Visita de Randomização. Seguindo o princípio de intenção-de-tratar, os pacientes foram analisados de acordo com o tratamento que foi indicado na randomização. No entanto, os pacientes que não se qualificaram para randomização e foram randomizados inadvertidamente no estudo foram excluídos do FAS, ressaltando que estes pacientes não receberam nenhuma dose de **BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE** ou **Enbrel** durante esta fase do estudo.

Os pacientes com respostas faltantes do ACR20, ACR50 ou ACR70 na Semana 24 ou na Semana 52 foram considerados como não-responsivos na semana correspondente, para o ACR-N e o DAS28, foi aplicado o método de não-imputação.

Tabela 3. Resumo do Dano de Articulação Estrutural, Conjunto de Análise Completa (Estudo SB4-G31-RA)

	Bio-Manguinhos Etanercepte 50 mg		Enbrel 50 mg	
	N=299		N=297	
Pontuação total de Sharp modificada, média (DP)				
n	250		228	
Semana 0	43.26	(67.083)	38.88	(53.256)
Semana 52	43.70	(67.081)	39.62	(53.414)
Alteração	0.45	(2.497)	0.74	(3.356)
Pontuação de erosão da articulação, média (DP)				
n	250		228	
Semana 0	24.01	(39.625)	20.52	(28.324)
Semana 52	24.28	(39.547)	20.84	(28.391)
Alteração	0.26	(1.608)	0.31	(1.677)
Pontuação de estreitamento do espaço da articulação, média (DP)				
n	250		228	
Semana 0	19.24	(28.834)	18.35	(26.479)
Semana 52	19.43	(28.936)	18.78	(26.550)
Alteração	0.18	(1.142)	0.43	(2.096)

N = número de pacientes no conjunto de análise completa; n = número de pacientes que concluíram com resultados de avaliação radiográfica disponível na Semana 0 e na Semana 52; DP = desvio padrão.

Conjunto de Análise Completa (FAS) = FAZ consiste de todos os pacientes que foram randomizados na Visita de Randomização. Seguindo o princípio da intenção-de-tratar, os pacientes foram analisados de acordo com o tratamento que foi indicado na randomização. No entanto, os pacientes que não se qualificaram para randomização e foram randomizados inadvertidamente no estudo foram excluídos do FAS, ressaltando que estes pacientes não receberam nenhuma dose de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE ou Enbrel durante esta fase do estudo.

Seguindo a 52 semanas o período randomizado, duplo-cego (Estudo SB4-G31-RA), a eficácia a longo prazo, segurança / tolerabilidade e imunogenicidade do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE foi avaliada em pacientes com AR tratados anteriormente com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE ou Enbrel. Um total de 126 pacientes do grupo de tratamento com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE continuaram a receber o BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE (BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE/BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE) e 119 pacientes do grupo de tratamento do Enbrel foram mudados para BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE (Enbrel/ BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE) no período de extensão, aberto (Semana 52 a Semana 104). O período consiste de 48 semanas de tratamento ativo (BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE 50 mg uma vez por semana de injeção SC) e 4 semanas de acompanhamento de segurança.

As taxas de resposta ACR e a mudança na pontuação do DAS28 da Semana 52 até a Semana 100 foram similares entre os grupos de tratamento do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE/BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel/ BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE. A eficácia do tratamento foi sustentada após os pacientes serem mudados do Enbrel para BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE.

As taxas de respostas ACR20 da Semana 52 até a Semana 100 são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Taxas de Resposta do ACR20 a partir da Semana 52 até a Semana 100, População Estendida (Estudo SB4-G311-RA)

Timepoint	Bio-Manguinhos Etanercepte/Bio-Manguinhos Etanercepte	Enbrel/ Bio-Manguinhos Etanercepte	Total N=245 n/n' (%)
Semana 52	99/125 (79.2)	98/119 (82.4)	197/244 (80.7)
Semana 76	102/125 (81.6)	90/117 (76.9)	192/242 (79.3)
Semana 100	95/122 (77.9)	91/115 (79.1)	186/237 (78.5)

N = número de pacientes na população estendida; n' = número de pacientes com resultados de avaliação disponível em cada timepoint.

População estendida = A população estendida consiste de todos os pacientes inscritos que concluíram a Semana 52 do tratamento do período randomizado, duplo-cego e que receberam no mínimo uma dose de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE no período extensão aberto.

Pacientes adultos com artrite:

A eficácia de etanercepte foi avaliada originalmente em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo. O estudo avaliou 234 pacientes adultos com artrite reumatoide ativa, que apresentaram falhas na terapia com, pelo menos uma, mas não mais do que quatro drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs). Doses de 10 mg ou 25 mg de etanercepte ou placebo foram administradas por via subcutânea duas vezes por semana, durante 6 meses consecutivos. Os resultados desse estudo controlado foram expressos em porcentagem de melhora na artrite reumatoide usando os critérios de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Respostas de ACR 20 e 50 foram superiores em pacientes tratados com etanercepte no mês 3 e no mês 6 comparado aos pacientes tratados com placebo (ACR 20: etanercepte 62% e 59%, placebo 23% e 11%, no mês 3 e no mês 6, respectivamente; ACR 50: etanercepte 41% e 40%, placebo 8% e 5% em 3 e 6 meses, respectivamente, $p < 0,01$ etanercepte vs. Placebo em todos os pontos temporais para ambas as respostas, ACR 20 e ACR 50).

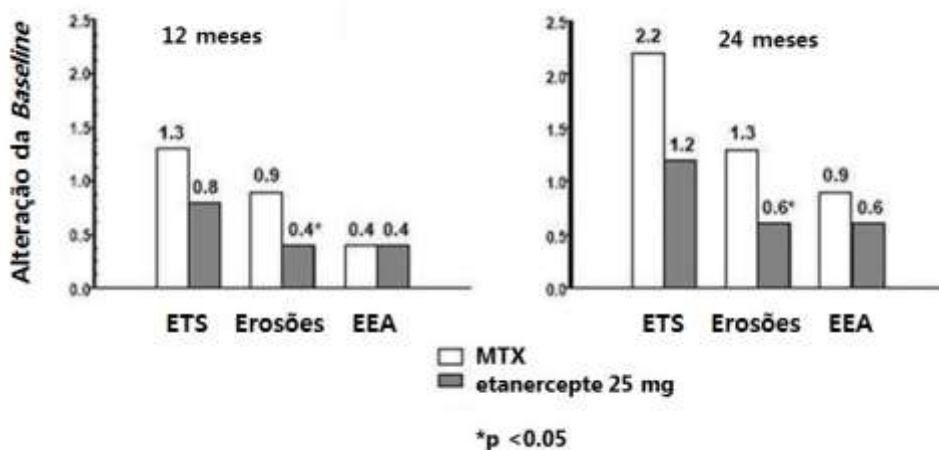
Cerca de 15% dos indivíduos que receberam etanercepte atingiram uma resposta de ACR 70, no mês 3 e no mês 6, em comparação com menos de 5% dos indivíduos que receberam placebo. Entre os pacientes que receberam tratamento com etanercepte, as respostas clínicas surgiram geralmente dentro de 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre duraram por 3 meses. Uma dose resposta foi observada; os resultados com 10 mg foram intermediários entre placebo e 25 mg. O etanercepte foi significativamente melhor que placebo em todos os componentes dos critérios de resposta. O etanercepte foi significativamente melhor que placebo em todos os componentes dos critérios do ACR, bem como outras medidas de atividade de artrite reumatoide não incluídas nos critérios de resposta ACR, tal como a rigidez matinal. O *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), que incluiu incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado geral de saúde, e status dos subdomínios de saúde associado a artrite foi administrado a cada 3 meses durante o estudo. Todos os subdomínios do HAQ mostraram melhora no grupo tratado com etanercepte comparativamente ao grupo controle, em 3 e 6 meses.

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

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

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

Figura 1. Progressão Radiográfica: Comparação entre o etanercepte vs. Metotrexato em Pacientes com Artrite Reumatóide com < 3 Anos de Duração



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

Pacientes do grupo tratado com a associação de etanercepte e metotrexato tiveram respostas significativamente maiores de ACR 20, ACR 50 E ACR 70 e melhoria nas pontuações DAS E HAQ nas Semanas 24 e 52 comparados aos pacientes em cada um dos grupos de terapia isolada. A combinação de etanercepte com metotrexato apresentou vantagens significantes em relação à monoterapia com etanercepte e à monoterapia com metotrexato após 24 meses.

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

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

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

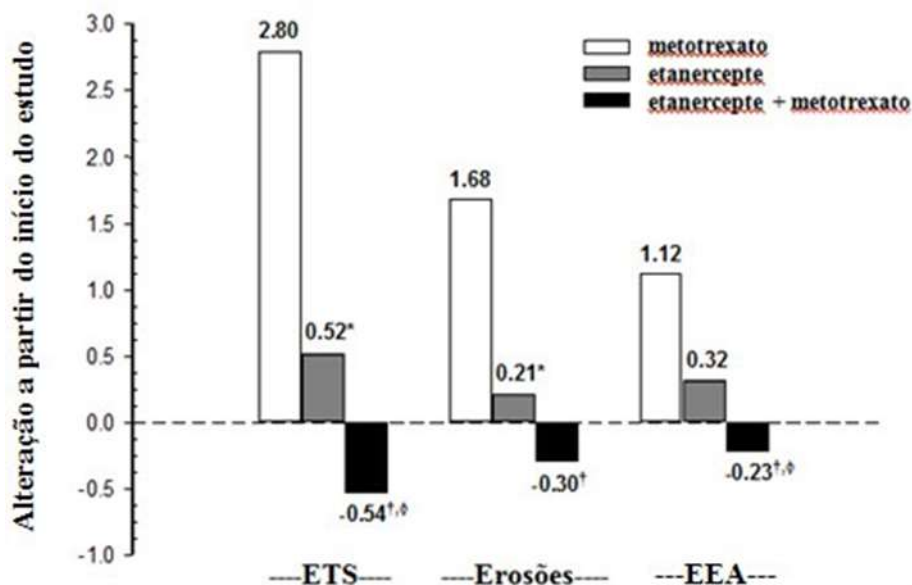
b: Os valores para Pontuação de Atividade da Doença (DAS) são médios.

c: Remissão é definida como DAS < 1,6.

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

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

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



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

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

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

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

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

Pacientes adultos com artrite psoriásica:

A eficácia de etanercepte foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 205 pacientes com artrite psoriásica. Os pacientes tinham entre 18 e 70 anos de idade e eram portadores de artrite

psoriásica ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações doloridas) em pelo menos umas das seguintes formas: (1) envolvimento interfalangiano distal (EID); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriásica assimétrica; ou (5) espondilite anquilosante. Os pacientes também tinham psoríase em placa com lesão ≥ 2 cm de diâmetro. Tinham sido tratados com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticoesteroides (24%). Os pacientes que estavam em uso de metotrexato no momento (estável por ≥ 2 meses) poderiam continuar recebendo uma dose estável de 25mg/semana de metotrexato. Doses de 25 mg de etanercepte (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses. No fim do estudo duplo-cego, os pacientes passaram para um estudo aberto, de longo prazo de duração total de até 2 anos. As respostas clínicas foram expressas em porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta de ACR 20, 50, 70 e porcentagens com melhoria no Critério de Resposta de Artrite Psoriásica (PsARC).

RESPOSTAS DE PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA EM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO

Resposta - Artrite Psoriásica	Porcentagem de Pacientes	
	Placebo (n = 104)	Etanercepte N = 101
ACR 20		
Mês 3	15	59 ^b
Mês 6	13	50 ^b
ACR 50		
Mês 3	4	38 ^b
Mês 6	4	37 ^b
ACR 70		
Mês 3	0	11 ^b
Mês 6	1	9 ^c
PsARC		
Mês 3	31	72 ^b
Mês 6	23	70 ^b

a: 25 mg de **etanercepte** SC duas vezes por semana

b: $p < 0,001$, **etanercepte** vs. placebo

c: $p < 0,01$, **etanercepte** vs. placebo

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

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

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

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

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

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

DP=desvio-padrão

a: $p = 0,0001$

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

Não há evidência suficiente da eficácia de etanercepte em pacientes com espondilite anquilosante-símile e artrite mutilante nas artropatias psoriásicas devido ao pequeno número de pacientes estudados. Não foi realizado nenhum estudo em pacientes com artrite psoriásica usando o esquema posológico de 50 mg uma vez por semana. A evidência de eficácia para este esquema posológico nessa população de pacientes tem sido baseada nos dados de estudos realizados em pacientes com espondilite anquilosante.

Pacientes adultos com espondilite anquilosante:

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

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

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

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

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

RESPOSTAS DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO

Resposta - Espondilite Anquilosante	Porcentagem de Pacientes	
	Placebo n=139	Etanercepte N = 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b
a: p<0,001, etanercepte vs. placebo		
b: p=0,002, etanercepte vs. placebo		

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

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

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

Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica

Estudo 1

A eficácia de etanercepte em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica (EANR) foi avaliada em um estudo randomizado, controlado por placebo duplo cego com duração de 12 semanas. O estudo avaliou 215 pacientes adultos (população por intenção de tratar modificada) com espondiloartrite axial não radiográfica ativa - EANR (18 a 49 anos), definida pelos pacientes que cumprem com os critérios de classificação da ASAS (Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite) para espondiloartrite axial, mas que não cumprem os critérios modificados de Nova York para espondiloartrite axial. Os pacientes deveriam também apresentar uma resposta inadequada para dois ou mais AINEs. No período de duplo cego, os pacientes receberam 50mg de etanercepte semanalmente ou placebo por 12 semanas. A primeira medida de eficácia (ASAS 40) foi 40% de melhora em pelo menos três dos quatro domínios de ASAS e ausência de deterioração na remissão dos domínios. Ressonâncias magnéticas da articulação sacro-íliaca e da coluna, foram realizadas para se avaliar a inflamação no início do estudo, na semana 12 e na semana 104. O período de duplo cego foi seguido pelo período aberto no qual os pacientes receberam 50 mg de etanercepte semanalmente por um período adicional de até 92 semanas.

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

Tabela 5. Resposta de Eficácia em Estudo Placebo-Controlado de EANR: Percentual de pacientes que alcançaram os desfechos

Estudo clínico placebo-controlado Respostas na semana 12	Placebo N=106 a 109*	etanercepte N=103 a 105*
ASAS**40	15.7	32.4 ^b
ASAS 20	36.1	52.4 ^c
ASAS 5/6	10.4	33.0 ^a
ASAS remissão parcial	11.9	24.8 ^c
BASDAI***50	23.9	43.8 ^b

* Alguns pacientes não forneceram os dados completos para cada desfechos

** ASAS = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite

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

^a: p < 0.001, ^b: p < 0,01 e ^c: p < 0,05, respectivamente entre etanercepte e placebo

Na semana 12, houve uma melhora significativa estatisticamente na pontuação (Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá) para articulação sacro-íliaca medida pela ressonância magnética para pacientes tratados com etanercepte. A variação média ajustada a partir da linha de base foi de 3.8 para pacientes tratados com etanercepte (n=95) versus 0.8 para pacientes tratados com placebo (n=105) p < 0.001. Na semana 104, a variação média ajustada a partir da linha de base na pontuação (Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá) medida por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com etanercepte foi de 4,64 para a articulação sacro-íliaca (n = 153) e 1,40 para a coluna (n = 154).

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

As respostas clínicas entre os pacientes com EANR que receberam etanercepte foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e foram mantidas durante 2 anos de terapia. As melhorias na qualidade de vida e na função física relacionadas à saúde também foram mantidas durante 2 anos de terapia. Os dados de 2 anos não revelaram novos achados de segurança.

Estudo 2

Este estudo multicêntrico, aberto, de fase 4, de 3 períodos avaliou a retirada e o retratamento de etanercepte em pacientes com EANR ativa que obtiveram uma resposta adequada [doença inativa definida como Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (ASDAS) proteína C reativa (PCR) inferior a 1,3] após 24 semanas de tratamento. Duzentos e nove pacientes adultos com EANR ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles pacientes que atendem aos critérios de classificação de espondiloartrite axial da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (ASAS) (mas não atendem aos critérios modificados de Nova Iorque para EA), tendo achados de

ressonância magnética positivos (inflamação ativa na ressonância magnética altamente sugestiva de sacroileíte associada com espondiloartrite axial) e/ou PCR positiva (definida como proteína C reativa de alta sensibilidade [PCR] >3 mg/L) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR maior ou igual a 2,1 na visita de triagem receberam abertamente etanercepte 50 mg semanalmente mais AINE usado de forma estável na dosagem anti-inflamatória ideal tolerada por 24 semanas no Período 1. Também era necessário que os pacientes tivessem uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na semana 24, 119 (57%) pacientes atingiram a doença inativa e entraram no Período 2, fase de retirada de 40 semanas, em que os indivíduos interromperam o etanercepte, mas mantiveram o AINE de base. A principal medida de eficácia foi a ocorrência de exacerbação (definida como ASDAS-VHS (velocidade de hemossedimentação) superior ou igual a 2,1) dentro de 40 semanas após a suspensão do etanercepte. Os pacientes com exacerbação foram tratados novamente com etanercepte 50 mg semanalmente por 12 semanas (Período 3).

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

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

O tempo médio para a exacerbação após a suspensão do etanercepte foi de 16 semanas (IC de 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos pacientes no Estudo 1 que não tiveram o tratamento interrompido experimentaram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes ao Período 2 do Estudo 2. O tempo para exacerbação foi estatisticamente significativamente menor em indivíduos que descontinuaram o tratamento com etanercepte (Estudo 2) em comparação com indivíduos que receberam tratamento contínuo com etanercepte (Estudo 1), $p < 0,0001$.

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

Pacientes adultos com psoríase em placas:

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

O Estudo 2 foi um estudo de fase 3 e avaliou 652 pacientes com psoríase crônica em placas utilizando os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1 com a adição de um PASI mínimo de 10 na seleção. 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 etanercepte acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com 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 foi um estudo de fase 3 e avaliou 583 pacientes e utilizou os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1. Os pacientes desse estudo receberam uma dose de 25 mg ou 50 mg de etanercepte ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam etanercepte 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24

No Estudo 1, o grupo tratado com 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 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.

Tabela 6. Resposta de Pacientes com Psoríase nos Estudos 2 e 3

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

*p0,0001 em comparação ao placebo

- a. Não foram feitas comparações estatísticas com o placebo na Semana 24 no Estudo 2 pois o grupo placebo original começou a receber 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 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% do basal) e tempo para recorrência (definida como perda de no mínimo metade da melhora obtida entre o basal e a Semana 24). Durante o período de descontinuação, os sintomas da psoríase retornaram gradativamente com uma mediana do tempo para recorrência da doença de 3 meses. Não foi observada crise de rebote da doença nem eventos adversos sérios relacionados à psoríase. Houve algumas evidências que confirmaram o benefício do retratamento com 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 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.

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

Referências

- Heijde DVD., Landewe R., Einstein S., at al. Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis After Up to Two Years of Treatment With Etanercept. *Arthritis & Rheumatism*. v.58 (5), p. 1324–1331. May 2008.
- Bartholomew JM, Martin RW, Fleischmann RM, at al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. v.343 (22). p. 1586-1593. November 30, 2000.
- Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, at al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 63: p.1594–1600. 2004.
- Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, at al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 340:c147. 2010.
- Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, at al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 17: p. 9–17. 2006.
- Gorman JDG, Sack KE, Davis JR JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med*, v. 346, No. 18. p.1349-1356. May 2, 2002.
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, at al. A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. *ArchDermatol*. v. 139, p. 1627-1632. Dec 2003
- Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, at al. Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 50 (2), p. 353–363. February 2004.
- Kietz DA, Pepmueller PH, Moore PH. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis*.61:171–173. 2002.
- Klareskog L, Jager JP, Gough A, at al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. v. 363. February 28, 2004.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, at al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised Trial. *The Lancet*. v. 356. July 29, 2000.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, at al. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 130: p.478-486. 1999.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, at al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 358: p. 241-51. 2008.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, at al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*. 152, p.1304–1312. 2005.

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

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

Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2015; 0:1–7.

Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, et al. A phase III, randomized, double-blind clinical study comparing SB4, an etanercept biosimilar, with etanercept reference product (Enbrel®) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy (52-week results) [abstract no. 2055]. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(Suppl 10):2444-6.

Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. THU0150 Long-Term Safety and Efficacy of SB4 (Etanercept Biosimilar) in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison between Continuing SB4 and Switching from Etanercept Reference Product To SB4. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:236.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICAS

O etanercepte é uma proteína de fusão do receptor p75 do TNF humano com o fragmento Fc, produzida por tecnologia de DNA recombinante em um sistema mamífero de expressão em células de ovário de hamster chinês. Trata-se de um dímero de uma proteína quimérica, obtido por engenharia genética pela fusão do domínio de ligação extracelular do receptor 2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) com o domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões CH₂ e CH₃, mas não possui a região CH₁ da IgG1. O etanercepte é solúvel em água e seu peso molecular aparente é de 150 quilodaltons.

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

Mecanismo de ação

O etanercepte é a forma dimérica solúvel do receptor p75 do TNF que pode ligar-se a duas moléculas diferentes: TNF e linfotóxina-alfa [LT](TNF).

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

Existem dois receptores naturais diferentes para o TNF (TNFRs), uma proteína de 55 quilodaltons (p55) e outra de 75 quilodaltons (p75), que existem naturalmente como moléculas monoméricas na superfície celular e sob a forma solúvel. A atividade biológica do TNF depende da ligação a um ou ambos os receptores da superfície celular. O etanercepte também pode modular respostas biológicas, controladas por outras moléculas de etapas posteriores da cadeia (por ex.: citocinas, moléculas de adesão ou proteinases), que são induzidas ou reguladas pelo TNF. O etanercepte inibe a atividade do TNF *in vitro* e tem demonstrado alterar vários modelos animais de inflamação, entre eles, o de artrite induzida por colágeno em camundongos.

FARMACOCINÉTICA

Absorção: O etanercepte é absorvido lentamente do local da administração subcutânea, atingindo concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%.

Distribuição: Após uma dose única subcutânea de 25 mg de etanercepte, a média da concentração sérica máxima em voluntários saudáveis foi de 1,65 0,66 mcg/mL e a área sob a curva (AUC) foi de 235 96,6 mcg/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 ± 9,4 litros.

Após a administração contínua de etanercepte em pacientes com artrite reumatoide (n=25) por 6 meses, na dose de 25 mg duas vezes por semana, o nível mediano observado foi de 3,0 mcg/mL (variação entre 1,7 e 5,6 mcg/mL). Com base nos

dados disponíveis, alguns pacientes podem apresentar aumento de duas a cinco vezes nos níveis séricos com a administração repetida.

Eliminação: O etanercepte é depurado lentamente do organismo. A meia-vida é de aproximadamente 80 horas. A depuração é de cerca de 175 ± 116 mL/h em pacientes com artrite reumatoide e de 131 ± 81 mL/h em voluntários saudáveis.

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

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

Sexo: Não há diferença farmacocinética aparente entre homens e mulheres.

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

Comparabilidade Farmacocinética do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE com o Enbrel

Em um estudo randomizado, cego, cruzado 2x2 em voluntários saudáveis (Estudo SB4-G11-NHV, estudo PK (Farmacocinético) pivotal), os perfis farmacocinéticos do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel foram similares seguindo uma administração subcutânea única (SC) (a média AUC_{inf} do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel) 769.069 vs. 771.680 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; a média C_{max} do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel: 3.607 vs. 3.435 $\mu\text{g/mL}$). A razão Média LS geométrica (IC de 90%) do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE ao Enbrel no AUC_{inf} e no C_{max} foi de 0,990 (0,947 a 1,036) e 1.037 (0,985 to 1,092), respectivamente, que estavam dentro da margem de equivalência predefinida de 0.8-1.25.

Além disso, a similaridade farmacocinética do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e do Enbrel foi demonstrada a partir dos perfis PK do estado estável de apoio do estudo clínico de Fase III em um subconjunto de 79 pacientes com AR (Estudo SB4-G31-RA). Na população PK de estado estável de apoio, os níveis de C_{minimo} foram similares em cada *timepoint* entre o grupo de tratamento do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE (variando de 2,419 a 2,886 $\mu\text{g/mL}$ nas Semanas de 2 a 24) e o grupo de tratamento com Enbrel (variando de 2,066 a 2.635 $\mu\text{g/mL}$ nas Semanas de 2 a 24). A AUC_{τ} na Semana 8 foi de 676,4 vs 520,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e a variabilidade interpaciente (CV%) foi de 37,7% vs 50,1% no BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e no Enbrel, respectivamente.

Tabela 7. Comparação Estatística dos Parâmetros Primários de PK, População PK (Estudo SB4-G11-NHV)

	Tratamento	N	n	LSMean Geométrica	Razão A/B	IC de 90% da Razão	Intra-CV (%)
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE (50 mg)	45	42	729.371	0.990	0.947; 1.036	12.221
	Enbrel (50 mg)	45	42	736.391			
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE (50 mg)	45	42	3.319	1.037	0.985; 1.092	14.205
	Enbrel (50 mg)	45	42	3.201			

A: BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE B: Enbrel

AUC_{inf} = área sob a curva de concentração de tempo do período zero até o infinito; CI = intervalo de confiança; C_{max} = concentração máxima; CV% = coeficiente de variação; LSMeans = médias de quadrados mínimos.

N = número de pacientes na população PK; n = número de pacientes que contribui para análise.

Três pacientes foram excluídos devido ao efeito de colaterais.

^a A equivalência dos *endpoints* PK (Farmacocinéticos) deveria ser concluída se ICs de 90% da taxa geométrica da LSMean do BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE ao Enbrel fosse completamente contida no intervalo de aceitação de 0,8 a 1,25.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia (ver itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

O tratamento com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves incluindo infecções crônicas ou localizadas.

Este medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Tratamento concomitante com anakinra: A administração concomitante de 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 item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

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

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

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

Reações alérgicas: Foram relatadas reações alérgicas associadas à administração de etanercepte. Se ocorrer alguma reação anafilática ou alérgica grave, descontinuar imediatamente a administração do medicamento (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Imunossupressão: Existe a possibilidade das terapias anti-TNF, incluindo o 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.

Doenças malignas e desordens linfoproliferativas

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

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

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

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

Combinando resultados de partes controladas de estudos clínicos com etanercepte, mais casos de CPNM foram observados em pacientes recebendo etanercepte quando comparados com pacientes controles, particularmente em pacientes com psoríase.

Reações hematológicas: Foram relatados casos raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplástica, dos quais alguns evoluíram para óbito, em pacientes tratados com etanercepte. Deve-se ter cuidado com pacientes que estejam sendo tratados com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE e que tenham história progressiva 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 BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE. Esses pacientes devem ser avaliados com urgência, inclusive com a realização de hemograma completo; se as discrasias sanguíneas forem confirmadas, BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE deve ser descontinuado.

Formação de autoanticorpos: O tratamento com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Vacinações: Em um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo e randomizado em pacientes com artrite psoriásica, 184 pacientes também receberam uma vacina polissacarídica pneumocócica multivalente na Semana 4. Nesse estudo, a maioria dos pacientes com artrite psoriásica tratados com 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 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 Etanercepte.

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

Transtornos neurológicos: Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos que avaliassem o tratamento com 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 etanercepte (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Adicionalmente, ocorreram relatos muito raros de polineuropatias desmielinizantes periféricas (incluindo a síndrome de Guillain-Barré). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, ao prescrever terapia com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE a pacientes com doença desmielinizante preexistente ou de início recente ou àqueles pacientes considerados como tendo um risco aumentado de desenvolver distúrbios desmielinizantes.

Insuficiência cardíaca congestiva: Houve relatos pós-comercialização de piora da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que recebem etanercepte. Há relatos raros (<0,1%) de ICC, incluindo ICC em pacientes sem doença cardiovascular preexistente conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois estudos clínicos de grande porte que avaliaram o uso de 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 etanercepte. Além disso, um estudo clínico que avaliou o uso de infliximabe (um anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-alfa) no tratamento da ICC foi encerrado precocemente devido ao aumento da mortalidade entre os pacientes tratados com infliximabe. Os médicos devem ter cautela ao usar BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE em pacientes que também sofrem de ICC.

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

Infecções oportunistas, incluindo infecção fúngica invasiva, foram relatadas em pacientes recebendo etanercepte. Em alguns casos, as infecções oportunistas e fúngicas não foram reconhecidas, e isto resultou em atraso no tratamento apropriado, às vezes resultando em morte. Em muitos dos relatos, os pacientes também receberam medicamentos

concomitantes incluindo imunossupressores. Em avaliações de pacientes para infecções, os profissionais de saúde devem considerar o risco do paciente para infecções oportunistas relevantes (p.ex. exposição a micoses endêmicas).

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

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

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

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

Reativação da Hepatite B: Foi relatada reativação da hepatite B em pacientes previamente infectados com o vírus da hepatite B (HBV) e que receberam concomitantemente agentes anti-TNF, incluindo 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 da hepatite B. Os pacientes com risco de infecção pelo HBV devem ser avaliados para evidências anteriores de infecção pelo HBV antes de iniciar a terapia anti-TNF.

Deve-se ter cautela ao administrar o BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE em pacientes previamente infectados com HBV. Esses pacientes devem ser monitorados em busca de sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV.

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

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

Gravidez: Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercepte. Foi observada uma maior taxa de malformações congênitas graves em um estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercepte durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercepte ou expostas a outros antagonistas do TNF (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congênitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, natimortos ou malformações menores. Não se recomenda o uso de **BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE** durante a gravidez.

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

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

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

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso em crianças: BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é contraindicado para uso em crianças menores de 18 anos de idade. BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é apenas apresentado como seringa preenchida de 50 enquanto a dose recomendada de etanercepte para pacientes pediátricos é de 0,8 mg/kg administrada uma vez por semana como apresentação liofilizada.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos dos efeitos do uso de etanercepte sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tratamento concomitante com anakinra: Foi observado que pacientes tratados com etanercepte e anakinra tiveram uma taxa maior de infecções graves quando comparados com pacientes que foram tratados apenas com etanercepte (dados históricos). Adicionalmente, em um estudo duplo-cego controlado com placebo 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 (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Advertências**).

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

Tratamento concomitante com sulfassalazina: 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

Ausência de Interações: Em estudos clínicos envolvendo pacientes adultos com artrite reumatoide, não foram observadas interações ao se administrar etanercepte com glicocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato.

O metotrexato não altera a farmacocinética de etanercepte.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar a solução injetável em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.

Manter a seringa preenchida na embalagem até o final do uso. Manter a seringa preenchida em sua embalagem original para proteger da luz.

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

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas do produto: BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é uma solução injetável límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarelada, e o líquido pode conter traços de partículas amorfas translúcidas a brancas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE deve ser usado apenas por via subcutânea.

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

As pessoas responsáveis pelo cuidado do paciente ou os próprios pacientes que irão administrar BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE devem ser orientadas quanto às técnicas de aplicação. Caso a medicação tenha de ser administrada pelo

próprio paciente ou pela pessoa responsável pelo seu cuidado, recomenda-se que a primeira injeção seja administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

Antes da injeção, BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE deve ficar à temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida até que BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarelada, e o líquido pode conter traços de partículas amorfas translúcidas a branca.

Na ausência de estudos de incompatibilidade, BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE não deve ser misturado a outros medicamentos.

Instruções para Uso da Seringa Preenchida

As instruções a seguir são para preparo e administração da dose do **BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE** usando uma seringa preenchida descartável.

Sua seringa preenchida:



Etapa 1: Suprimentos em conjunto

- Coloque a sua seringa e embalagem não aberta contendo chumaços de algodão embebido em álcool em uma superfície limpa e seca.
- Lembre-se de lavar as suas mãos.
- Não destampe.



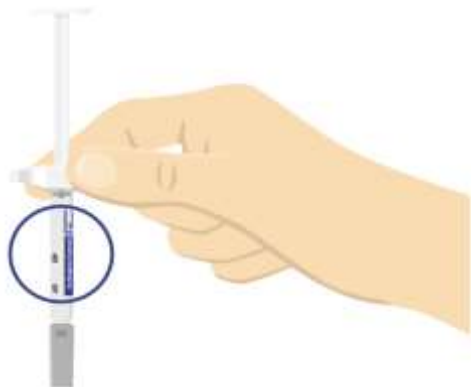
Etapa 2: Aguarde 30 minutos

- Aguarde aproximadamente 30 minutos para que sua seringa aqueça até a temperatura ambiente, o que ajuda a reduzir a sua dor durante a injeção.
- Não remova a tampa ainda.



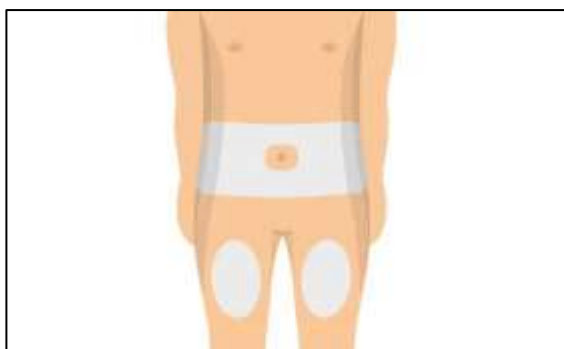
Etapa 3: Inspeção o medicamento e a data

- Sempre garanta que o seu medicamento não tenha vencido.
- O medicamento deve ser claro e incolor e pode conter pequenas partículas. Você pode ver uma bolha de ar e isso é normal.
- Não remova a tampa ainda.



Etapa 4: Escolha o local e a pele limpa

- Escolha um local para a injeção em seu corpo.
- O abdome ou as coxas são os mais indicados.
- Limpe a sua pele no local da injeção com um chumaço de algodão embebido em álcool.
- Evite a pele que esteja com algum machucado, ferida, com cicatriz, descamação ou que tenha manchas vermelhas.



Etapa 5: Remova a tampa da seringa

- Remova cuidadosamente a tampa da agulha.



Etapa 6: Aperte a pele e insira a agulha

- Aperte suavemente a sua pele e insira cuidadosamente a agulha.



Etapa 7: Pressione o êmbolo completamente

- Segure a seringa firmemente e pressione o êmbolo completamente.



Etapa 8: Remova a seringa e descarte

- Retire a seringa de sua pele e descarte-a em um recipiente para perfurocortantes.
- Não coloque a tampa nem reutilize a sua seringa.



POSOLOGIA

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatoide: A dose recomendada para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 50 mg de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE por semana, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea.

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial nãoradiográfica: A dose recomendada para pacientes adultos é de 50 mg de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE por semana, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea.

O uso de metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE em adultos. Os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Pacientes adultos com psoríase em placas: A dose de BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é de 50 mg uma vez por semana como uma injeção subcutânea. Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas seguido, se necessário, por uma dose de 50 mg uma vez por semana.

Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseado no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente (vide item 3. Características Farmacológicas e Farmacodinâmicas). O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. No uso intermitente, os ciclos de tratamento subsequentes ao ciclo inicial devem usar dose de 50 mg uma vez por semana.

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

População pediátrica: BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE é contraindicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

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

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes Adultos: A proporção de descontinuação do tratamento devido a reações adversas nos estudos clínicos controlados em pacientes com artrite reumatoide foi semelhante, tanto no grupo que recebeu etanercepte, como no grupo placebo.

- **Reações no local da administração:** Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com 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. Em estudos clínicos, estas reações são geralmente transitórias e com duração média de 4 dias. Alguns pacientes que apresentaram reações no local da injeção também apresentaram reações no local de injeções anteriores.

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

- **Infecções:** Foram relatadas infecções graves e fatais. Entre os patógenos mencionados estão bactérias, micobactérias (incluindo a da tuberculose), vírus e fungos. Infecções oportunistas também foram relatadas incluindo a fúngica invasiva, parasitárias (incluindo protozoários), viral (incluindo herpes zoster), bacterianas (incluindo *Listeria*, *Legionella*), e infecções micobacterianas atípicas (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As infecções fúngicas invasivas mais comumente relatadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

Nos estudos controlados em pacientes com artrite reumatoide, as taxas relatadas de infecções 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 etanercepte e placebo, quando ajustadas de acordo com a duração da exposição. Infecções do trato respiratório superior foram as infecções não graves mais frequentemente relatadas.

Os dados de um estudo clínico em pacientes com septicemia estabelecida sugerem que o tratamento com etanercepte pode aumentar a mortalidade nesses pacientes

- **Doenças malignas e desordens linfoproliferativas:** Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas afetando diversos locais. Existem relatos de doenças malignas em um estudo clínico de pacientes em tratamento para granulomatose de Wegener vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Advertências).**

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

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

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

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

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

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

Tabela 8. Reações adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito rara < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele)		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, sepse e infecção parasitária)	Tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fúngicas invasivas, infecções bacterianas, microbacterianas atípicas, infecções virais e Legionela) vide item 5. ADVERTÊNCIAS		Listeria, reativação da hepatite B
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)			Câncer de pele não melanoma vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	Melanoma (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)		Carcinoma de célula de Merkel (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia neutropenia.	Pancitopenia (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Anemia aplástica (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Distúrbios do sistema imunológico		Reações alérgicas (ver abaixo) Transtornos da pele e do tecido subcutâneo), formação de autoanticorpo	Vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva)	Reações alérgicas /anafiláticas graves (incluindo broncoespasmo), sarcoidose		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia*			Eventos desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), eventos desmielinizantes periféricos, incluindo Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia desmielinizante e neuropatia motora multifocal* (Ver item 5. Advertências e Precauções), Convulsão		
Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito rara < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Distúrbios visuais			Uveíte, esclerite			
Distúrbios cardíacos			Piora da insuficiência cardíaca congestiva	Novo início de Insuficiência cardíaca congestiva		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo fibrose pulmonar e pneumonite		

Distúrbios gastrointestinais			Doença inflamatória intestinal*			
Distúrbios hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (ver item Enzimas hepáticas elevadas acima)	Hepatite autoimune		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido, rash	Angiodema, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos), erupção psoriásica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade, eritema multiforme)	Necrólise epidérmica tóxica	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo				Lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discoide, síndrome do tipo lúpus		
Distúrbios renais e urinários				Glomerulonefrite*		
Distúrbios gerais e condições locais de administração	Reações no local de aplicação (incluindo eritema, coceira, dor e inchaço)	Pirexia				

* Reações identificadas pós-comercialização

População Pediátrica

BIO-MANGUINHOS ETANERCEPTE não é indicado para uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. Os dados disponíveis para o tratamento com etanercepte na população pediátrica são resumidos a seguir:

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

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

10. SUPERDOSE

Ainda não foi estabelecida a dose máxima tolerável de etanercepte em humanos. Em um estudo de endotoxemia, doses únicas intravenosas de até 60 mg/m² foram administradas a voluntários saudáveis sem evidências de toxicidade dose-limitante. O nível de dose mais elevado avaliado em pacientes com artrite reumatoide foi uma dose de ataque, por via intravenosa, de 32 mg/m², seguida de doses de 16 mg/m² (~25 mg), por via subcutânea, administradas duas vezes por semana.

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

Não há antídoto conhecido para etanercepte.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0151.001-7

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal - CRF-RJ nº 3726

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS / Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

Produzido por:

Catalent Belgium S.A.

Bruxelas, Bélgica

ou

Patheon Italia S.p.A.

Monza (MB), Itália

Embalado por:

Bionovis S. A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica

Valinhos, São Paulo

ou

Farmaceutici Formenti S.p.A.

Origgio (VA), Itália

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera a Bula				Dados das Alterações de Bula		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
BUL_PRF_ETN_009	--	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Identificação do medicamento	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
BUL_PRF_ETN_008	--	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Contraindicações Precauções e Advertências Condições de Armazenamento Dizeres Legais	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
BUL_PRF_ETN_007		10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Somente alteração na formatação e algumas fontes.	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
BUL_PRF_ETN_006	0887965245	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração	28/06/2024		10456- PRODUTO BIOLÓGICO		Composição”, “1. Indicações”, “2. Resultados de Eficácia”, “ 3. Características	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de

		de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Farmacológicas”, “4. Contraindicações”, “5. Precauções e Advertências”, “8. Posologia e Modo de Usar” e “9. Reações Adversas”		solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
14/02/2023 BUL_PRF_ETN_005	0150078234	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1214/02/2023...	0150078234	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Atualização do item “7. O que devo fazer se eu me esquecer de tomar este medicamento?” da bula ao Paciente, assim como os itens “5. Precauções e Advertências” e “8. Posologia e Modo de Usar” da bula ao Profissional de Saúde, conforme texto de bula atualizado de seu produto originador Enbrel PFS (publicada no bulário eletrônico em 01/09/2022	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
08/08/2022 BUL_PRF_ETN_004		10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2022	4468116220	11.979-41b inclusão de local de embalagem secundária	Implementação imediata, a partir da data de submissão	Dizeres legais: Inclusão das informações do site da bionovis como embalador secundário* com CORREÇÃO DAS ETAPAS DOS FABRICANTES	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.

29/07/2022 BUL_PRF_ETN_003		10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2022	4468116220	11.979-41b inclusão de local de embalagem secundária	Implementação imediate, a partir da data de submissão	Dizeres legais: Inclusão das informações do site da bionovis como embalador secundário	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
17/06/2021 BUL_PRF_ETN_002		10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 para espelhamento com o item4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? do medicamento originador: enbrel	16/12/2020 (para o originado enbrel))	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento VPS- negrito nas informações sobre a validade do produto	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
10/12/2020 BUL_PRF_ETN_001	-----	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 para espelhamento com os itens do medicamento originador: enbrel	14/07/2020	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com 1 mL de solução injetável contendo 50 mg de etanercepte cada.
03/09/2019	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2019	0593176/19- 2	10569- PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela via de desenvolvimento por comparabilidade(Parceria de Desenvolvimento Produtivo)	02/09/2019	Submissão inicial	VP/VPS	50 mg

