Erelzi®

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Solução injetável

50mg/mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Erelzi®
etanercepte

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com dispositivo de segurança da agulha com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte em 1,0 mL de solução.

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas em sistema aplicador (caneta preenchida SensoReady) com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte em 1,0 mL de solução.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 8 ANOS DE IDADE E 62,5 KG DE PESO

COMPOSIÇÃO
Cada seringa preenchida de 50 mg de **Erelzi®** contém:
etanercepte..... 50 mg
excipientes q.s.p. ..... 1,0 mL
(ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis).

Cada seringa preenchida em sistema aplicador de 50 mg de **Erelzi®** contém:
etanercepte..... 50 mg
excipientes q.s.p. ..... 1,0 mL
(ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis).

ERELZI® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Enbrel® PFS. O desenvolvimento do **ERELZI®** demonstrou que ele é comparável ao Enbrel® PFS em termos de qualidade, segurança e eficácia.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
• Adultos com artrite reumatoide
Erelzi® (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.
Erelzi® pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia.
Erelzi® 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
Erelzi® é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica. **Erelzi®** pode ser usado com ou sem metotrexato.

Espondiloartrite axial

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

• Adultos com espondiloartrite axial não radiográfica
Erelzi® 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
Erelzi® é indicado para o tratamento de pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

• Pacientes pediátricos com psoríase em placas
Erelzi® é indicado para o tratamento de psoríase crônica grave em placas em crianças e adolescentes a partir de 8 anos de idade que estão inadequadamente controlados ou são intolerantes a outra terapia sistêmica ou fototerapia, e que têm, ao menos, 62,5 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Erelzi® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o **Erelzi®** e o medicamento comparador Enbrel® PFS.

Resultados de eficácia do produto biológico comparador

Pacientes adultos com artrite reumatoide

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

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

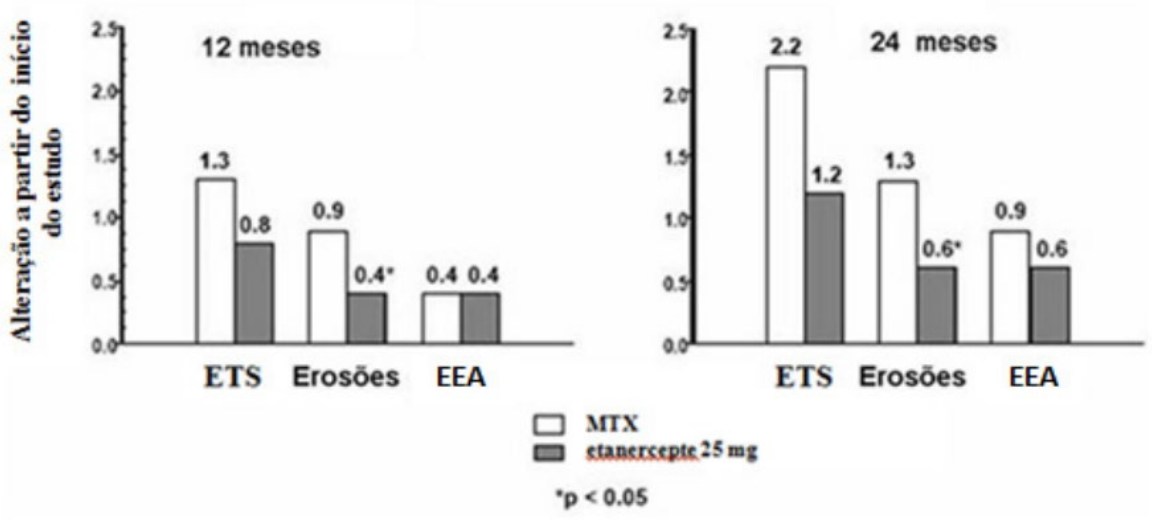
Cerca de 15% dos indivíduos que receberam Enbrel® PFS atingiram uma resposta de ACR 70, no mês 3 e no mês 6, em comparação com menos de 5% dos indivíduos que receberam placebo. Entre os pacientes que receberam tratamento com Enbrel® PFS, as respostas clínicas surgiram geralmente dentro de 1 a 2 semanas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

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

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

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

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



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

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

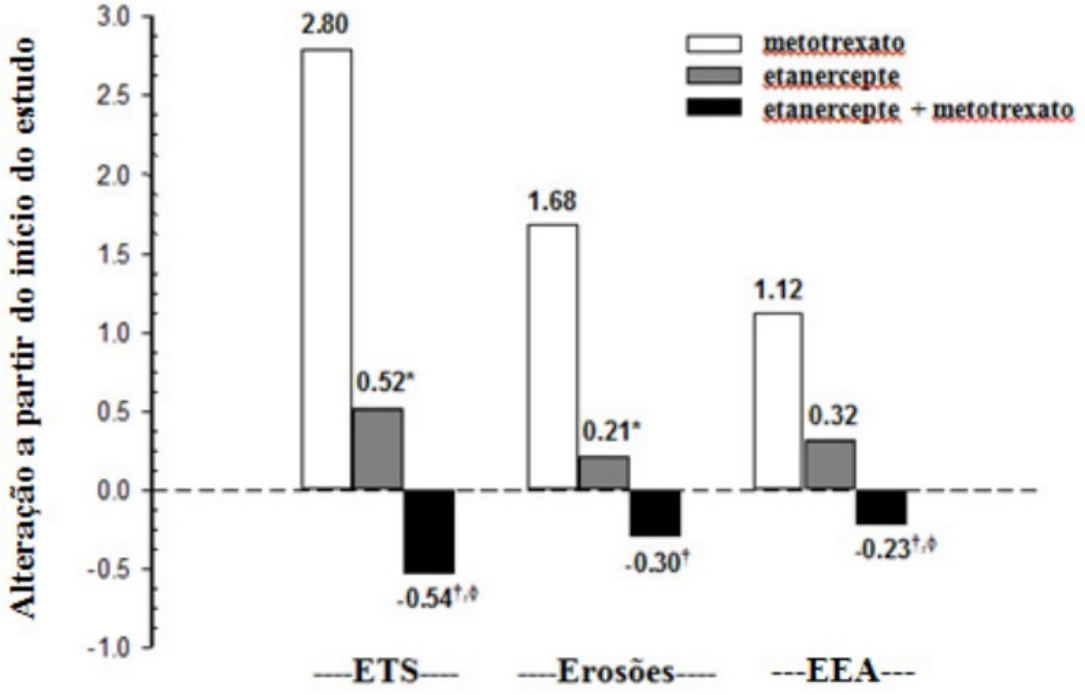
RESULTADOS DE EFICÁCIA CLÍNICA NO MÊS 12: COMPARAÇÃO ENTRE ENBREL® PFS vs. METOTREXATO vs. ENBREL® PFS EM COMBINAÇÃO COM METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE DE 6 MESES A 20 ANOS DE DURAÇÃO

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

[a]: Pacientes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não respondedores.
[b]: Os valores para Pontuação de Atividade da Doença (DAS) são médios.
[c]: Remissão é definida como DAS < 1,6.
Comparação emparelhada dos valores de p: † = p < 0,05 para comparação de Enbrel® PFS + metotrexato vs. metotrexato e φ = p < 0,05 para comparação com Enbrel® PFS + metotrexato vs. Enbrel® PFS.

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

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



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

Vantagens significativas para o uso de Enbrel® PFS em associação ao metotrexato em comparação ao uso isolado de Enbrel® PFS e ao uso isolado de metotrexato também foram observadas após 24 meses. Do mesmo modo, também foram observadas vantagens significativas para Enbrel® PFS em monoterapia comparativamente a metotrexato em monoterapia após 24 meses.
Em uma análise na qual todos os pacientes que saíram do estudo por qualquer razão foram considerados como tendo progredido, a porcentagem de pacientes que não apresentaram progressão (alteração ETS ≤ 0,5) aos 24 meses foi superior no grupo tratado com Enbrel® PFS associado ao metotrexato comparado aos grupos que receberam ou somente Enbrel® PFS ou somente metotrexato (62%, 50% e 36%, respectivamente, p < 0,05).

A diferença entre somente Enbrel® PFS e somente metotrexato também foi significante (p < 0,05). Entre os pacientes que completaram a terapia total de 24 meses no estudo, as taxas de não progressão foram 78%, 70% e 61%, respectivamente.
A eficácia e a segurança de Enbrel® PFS 50 mg (2 injeções SC de 25 mg) administrado 1 vez por semana foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com 420 pacientes com artrite reumatoide ativa. Neste estudo, 53 pacientes receberam placebo, 214 pacientes receberam 50 mg de Enbrel® PFS uma vez por semana e 153 pacientes receberam 25 mg de Enbrel® PFS duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia dos dois regimes de tratamento com Enbrel® PFS foram comparáveis em seus efeitos sobre os sinais e sintomas da artrite reumatoide na Semana 8. Os dados da Semana 16 não apresentaram comparabilidade (não inferioridade) entre os dois regimes.

Pacientes adultos com artrite psoriásica
A eficácia de Enbrel® PFS foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 205 pacientes com artrite psoriásica.
Os pacientes tinham entre 18 e 70 anos de idade e eram portadores de artrite psoriásica ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações doloridas) em pelo menos umas das seguintes formas: (1) envolvimento interfalangiano distal (EID); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos 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 corticosteroides (24%). Os pacientes que estavam em uso de metotrexato no momento (estável por ≥ 2 meses) poderiam continuar recebendo uma dose estável de ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Doses de 25 mg de Enbrel® PFS (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses. No fim do estudo duplo-cego, os pacientes passaram para um estudo de extensão aberto, de longo prazo, com duração total de até 2 anos.
As respostas clínicas foram expressas em porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta de ACR 20, 50, 70 e porcentagens com melhoria no Critério de Resposta de Artrite Psoriásica (PsARC).

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

	Porcentagem de Pacientes	
Resposta - Artrite Psoriásica	Placebo n=104	Enbrel® PFS[a] n=101
ACR 20		
Mês 3	15	59[b]
Mês 6	13	50[b]
ACR 50		
Mês 3	4	38[b]
Mês 6	4	37[b]
ACR 70		
Mês 3	0	11[b]
Mês 6	1	9[c]
PsARC		
Mês 3	31	72[b]
Mês 6	23	70[b]

[a]: 25 mg de Enbrel® PFS SC duas vezes por semana
[b]: p < 0,001, Enbrel® PFS vs. placebo
[c]: p < 0,01, Enbrel® PFS vs. placebo

Entre os pacientes com artrite psoriásica que receberam Enbrel® PFS, as respostas clínicas foram evidentes na primeira visita (4 semanas) e mantidas durante 6 meses de terapia. Enbrel® PFS foi significativamente melhor do que o placebo em todas as medidas da atividade da doença (p < 0,001), e as respostas foram semelhantes com e sem a terapia concomitante com metotrexato.
A qualidade de vida em pacientes com artrite psoriásica foi avaliada utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em pacientes com artrite psoriásica tratados com Enbrel® PFS, comparativamente com o placebo (p < 0,001).
Alterações radiográficas foram avaliadas no estudo de artrite psoriásica. Radiografias das mãos e dos pulsos foram obtidas no início do estudo e em 6, 12 e 24 meses. Em uma análise na qual todos os pacientes que saíram do estudo por qualquer razão foram considerados como tendo progredido, a porcentagem de pacientes sem progressão (alteração ETS ≤ 0,5) aos 12 meses foi superior no grupo Enbrel® PFS, comparativamente com o grupo do placebo (73% vs. 47%, respectivamente, p ≤ 0,001).
O efeito de Enbrel® PFS na progressão radiográfica foi mantido em pacientes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. O abrandamento dos danos articulares-periféricos foi observado em pacientes com envolvimento poliarticular simétrico.

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

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

DP=desvio padrão
[a]: p=0,0001

O tratamento com Enbrel® PFS resultou em melhoria da função física durante o estudo duplo-cego, e este benefício foi mantido durante a exposição a longo prazo de até 2 anos.
Não há evidência suficiente da eficácia de Enbrel® PFS em pacientes com espondilite anquilosante-símile e artrite mutilante nas artropatias psoriásicas devido ao pequeno número de pacientes estudados.
Não foi realizado nenhum estudo em pacientes com artrite psoriásica usando o esquema posológico de 50 mg uma vez por semana. A evidência de eficácia para este esquema posológico nessa população de pacientes tem sido baseada nos dados de estudos realizados em pacientes com espondilite anquilosante.

Pacientes adultos com espondilite anquilosante
A eficácia de Enbrel® PFS na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos randomizados, duplo-cegos comparando a administração de 25 mg de Enbrel® PFS duas vezes por semana com placebo. Num total, 401 pacientes foram incluídos, dos quais 203 receberam o tratamento com Enbrel® PFS.
O maior destes ensaios (n = 277) incluiu pacientes com idade entre 18 e 70 anos com espondilite anquilosante ativa definida com a pontuação da escala visual análoga (VAS) ≥ 30 para a média de duração e intensidade da rigidez matinal mais a pontuação VAS ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global do paciente; média dos valores VAS para dor nas costas noturna e dor nas costas total; média de 10 perguntas sobre o Índice Funcional na Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI).
Os pacientes que receberam DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar com doses estáveis.
Pacientes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Doses de 25 mg de Enbrel® PFS (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 pacientes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria ≥ 20% em pelo menos 3 dos 4 domínios da Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) (avaliações globais do paciente, dor nas costas, BASDAI e inflamação) e ausência de deterioração no domínio restante. Para as respostas de ASAS 50 e 70 utilizou-se os mesmos critérios, com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.
Comparado ao placebo, o tratamento com Enbrel® PFS resultou em melhora significativa no ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 após 2 semanas do início da terapia.

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

	Porcentagem de Pacientes	
Resposta - Espondilite Anquilosante	Placebo n=139	Enbrel® PFS n=138
ASAS 20		
2 semanas	22	46[a]
3 meses	27	60[a]
6 meses	23	58[a]
ASAS 50		
2 semanas	7	24[a]
3 meses	13	45[a]
6 meses	10	42[a]
ASAS 70		
2 semanas	2	12[b]
3 meses	7	29[b]
6 meses	5	28[b]

[a]: p < 0,001, Enbrel® PFS vs. Placebo
[b]: p=0,002, Enbrel® PFS vs. placebo

Entre os pacientes com espondilite anquilosante que receberam Enbrel® PFS as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (Semana 2) e foram mantidas através de 6 meses de terapia. As respostas foram semelhantes em pacientes que receberam ou não terapias concomitantes no início do estudo. Resultados similares foram obtidos em 2 estudos menores de espondilite anquilosante.
Num quarto estudo duplo-cego, controlado por placebo com 356 pacientes com espondilite anquilosante ativa, avaliaram-se a eficácia e a segurança de 50 mg de Enbrel® PFS (2 injeções subcutâneas de 25 mg) administrados uma vez por semana versus 25 mg de Enbrel® PFS administrados duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia para os regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica
Estudo 1
A eficácia de Enbrel® PFS 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 50 mg de Enbrel® PFS semanalmente ou placebo por 12 semanas. A primeira medida de eficácia (ASAS 40) foi 40% de melhora em pelo menos três dos quatro domínios de ASAS e ausência de deterioração na remissão dos domínios. Ressonâncias magnéticas da articulação sacro-ilíaca e da coluna foram realizadas para se avaliar a inflamação no início do estudo na Semana 12. O período de duplo-cego foi seguido pelo período aberto no qual os pacientes receberam 50 mg de Enbrel® PFS semanalmente por um período adicional de até 92 semanas.
A comparação do tratamento com placebo e Enbrel® PFS resultou em uma melhora estatisticamente significante no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhora significante também foi observada para a remissão parcial de ASAS e BASDAI 50. Os resultados de 12 semanas são apresentados na tabela abaixo:

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

Estudo clínico placebo-controlado Respostas na Semana 12	Placebo n=106 a 109*	Enbrel® PFS n=103 a 105*
ASAS**40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]

ASAS remissão parcial	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

* Alguns pacientes não forneceram os dados completos para cada desfecho.
** ASAS = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite.
*** Índice de atividade da doença da espondilite anquilosante de Bath.
[a]: p < 0,001, [b]:< 0,01 e [c]:< 0,05, respectivamente entre Enbrel® PFS e placebo.

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

A saúde, qualidade de vida e capacidade física foram avaliadas utilizando o BASFI (Índice funcional da espondilite anquilosante de Bath), EuroQol 5D e questionários SF-36. Enbrel® PFS apresentou uma grande melhora estatisticamente significante na BASFI, EQ5D na Contagem Global de Estado de Saúde e do SF-36 Contagem de Componente Físico desde o início até a Semana 12 comparado com o placebo.
As respostas clínicas entre pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica que receberam Enbrel® PFS foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e foram mantidas até 2 anos da terapia. Melhorias na saúde relacionadas com qualidade de vida e função física também foram mantidas até 2 anos de terapia. Os dados de 2 anos não revelaram quaisquer novas descobertas de segurança.

Estudo 2
Este estudo multicêntrico, aberto, de fase 4, de 3 períodos avaliou a retirada e o retratamento de Enbrel® PFS 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 (209) pacientes adultos com EANR ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles pacientes que atendem aos critérios de classificação de espondiloartrite axial da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (ASAS) (mas não atendem aos critérios modificados de Nova Iorque para EA), tendo achados de ressonância magnética positivos (inflamação ativa na ressonância magnética altamente sugestiva de sacroileíte associada com espondiloartrite axial) e/ou PCR positiva (definida como proteína C reativa de alta sensibilidade [PCR] > 3 mg/L) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR maior ou igual a 2,1 na visita de triagem receberam abertamente Enbrel® PFS 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 Enbrel® PFS. Os pacientes com exacerbação foram tratados novamente com Enbrel® PFS 50 mg semanalmente por 12 semanas (Período 3).
No Período 2, a proporção de pacientes com ≥ 1 exacerbação aumentou de 22% (25/112) na Semana 4 para 67% (77/115) na Semana 40. No geral, 75% (86/115) dos pacientes apresentaram exacerbação em qualquer momento dentro de 40 semanas após a retirada de Enbrel® PFS.
O principal objetivo secundário do Estudo 2 foi estimar o tempo de exacerbação após a retirada do Enbrel® PFS e, adicionalmente, comparar o tempo de exacerbação para os pacientes do Estudo 1 que cumpriram os requisitos de entrada na fase de retirada do Estudo 2 e a continuação da terapia com Enbrel® PFS.
O tempo médio para a exacerbação após a suspensão do Enbrel® PFS foi de 16 semanas (IC de 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos pacientes no Estudo 1 que não tiveram o tratamento interrompido experimentaram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes ao Período 2 do Estudo 2. O tempo para exacerbação foi estatisticamente significativamente menor em indivíduos que descontinuaram o tratamento com Enbrel® PFS (Estudo 2) em comparação com indivíduos que receberam tratamento contínuo com etanercepte (Estudo 1), p < 0,0001.
Dos 87 pacientes que entraram no Período 3 e foram tratados novamente com Enbrel® PFS 50 mg semanalmente por 12 semanas, 62% (54/87) atingiram a doença inativa, com 50% deles atingindo-a em 5 semanas (IC de 95%: 4-8 semanas).

Pacientes adultos com psoríase em placas
A segurança e a eficácia de Enbrel® PFS nos pacientes com psoríase em placas foram avaliadas em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. A avaliação final primária de eficácia nos três estudos foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que atingiu o PASI 75 (ou seja, pelo menos uma melhora de 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase [PASI] em relação 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 Enbrel® PFS (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana por 24 semanas.
O Estudo 2 foi um estudo de fase 3 e avaliou 652 pacientes com psoríase crônica em placas utilizando os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1 com a adição de um PASI mínimo de 10 na seleção. Enbrel® PFS foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana por 6 meses consecutivos. Durante as 12 primeiras semanas do período de tratamento duplo-cego, os pacientes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel® PFS acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel® PFS em regime cego (25 mg duas vezes por semana); os pacientes nos grupos de tratamento ativo continuaram até a Semana 24 na dose para a qual foram originalmente randomizados.
O Estudo 3 foi um estudo de fase 3 e avaliou 583 pacientes e utilizou os mesmos critérios de inclusão do Estudo 2. Os pacientes desse estudo receberam uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel® PFS ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam Enbrel® PFS 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24 semanas.
No Estudo 1, o grupo tratado com Enbrel® PFS apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes com resposta PASI 75 na Semana 12 (30%) em comparação ao grupo placebo (2%) (p < 0,0001). Em 24 semanas, 56% dos pacientes do grupo Enbrel® PFS haviam atingido PASI 75 em comparação a 5% dos que receberam placebo. Os principais resultados dos Estudos 2 e 3 são apresentados a seguir.

RESPOSTAS DOS PACIENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2 E 3

	Estudo 2					Estudo 3		
	Enbrel® PFS					**Enbrel® PFS**		
	Placebo	25 mg 2x/sem		50 mg 2x/sem		Placebo	25mg 2x/sem	50mg 2x/sem
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	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*

*p ≤ 0,0001 em comparação ao placebo

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

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

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

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

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

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

Pacientes pediátricos com psoríase em placas

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

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

RESULTADOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM PSORÍASE EM PLACAS EM 12 SEMANAS

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

Abreviatura: sPGA - Avaliação Global Estática Realizada pelo Médico

[a] p<0,0001 comparado com o placebo

Após um período de 12 semanas de tratamento duplo-cego, todos os pacientes entraram em um estudo aberto e receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel® PFS uma vez por semana, por mais 24 semanas. As respostas observadas durante o estudo aberto foram semelhantes às respostas observadas durante período duplo-cego. Durante um período de retirada randomizado, significativamente mais pacientes re-randomizados para receberem placebo experimentaram recidiva da doença (perda de resposta PASI 75) em comparação com os pacientes re-randomizados para receberem Enbrel® PFS. Com a continuação da terapia, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

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

Referências

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

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

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

Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014 Aug;66(8):2091-102.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Van den BoschF, WeiJCC, Nash P, et al. OP0107 Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: results of re-embark, an open-label, phase iv trial Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:70.

Resultados obtidos nos estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador
Foram conduzidos os seguintes estudos clínicos:
- Estudo clínico de fase I (GP15-104), em voluntários saudáveis, para demonstração de bioequivalência farmacocinética;
- Estudo clínico de fase III (GP15-302), em pacientes com psoríase em placa, para demonstração de comparabilidade clínica (eficácia e segurança).

Um breve resumo do delineamento dos estudos e das populações avaliadas está descrito na Tabela 1:

Tabela 1. Estudos clínicos GP15-104 (Fase I) e GP15-302 (Fase III), comparativos com Enbrel®.

Estudo	Título	Delineamento	Dose, duração e via de administração	Participantes
Estudo de fase I				
GP15-104	Estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, 2 sequências para determinar a farmacocinética e segurança do GP 2015 e Enbrel®/UE, após uma única dose de injeção subcutânea de 50 mg em indivíduos saudáveis do sexo masculino	Estudo cruzado, duplo-cego, 2 tratamentos e 2 sequências	**Erelzi®** ou Enbrel®; 2 doses s.c., 50 mg por dose	Voluntários saudáveis (N =54)

Estudo de fase III				
GP15-302	Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico para demonstrar a eficácia equivalente e comparar a segurança e imunogenicidade do biossimilar etanercepte (GP2015) e Enbrel®/UE em pacientes com psoríase em placa crônica moderada a grave	Estudo randomizado, duplo-cego, de equivalência, paralelo, com 2 braços de tratamento e 4 períodos (screening, TP1, TP2 e extensão)	**Erelzi®** ou Enbrel® no TP1 (12 semanas); "switch" entre **Erelzi®** e Enbrel® no TP2 (18 semanas); **Erelzi®** ou Enbrel® no período de extensão (22 semanas). No TP1, a dose administrada dos dois medicamentos foi de 50 mg s.c., duas vezes por semana. No TP2 e no período de extensão, a dose foi 50 mg s.c., uma vez por semana.	Pacientes com psoríase em placa crônica, de intensidade moderada a grave (N =531; 202F/329M)

As características de base do estudo clínico pivotal estão descritas na Tabela 2:

Tabela 2. Características de base do estudo clínico pivotal GP15-302 (Fase III).

	Erelzi® (n=264)	Enbrel® (n=267)
Idade (anos), média ± DP	42,1 ± 12,29	42,7 ± 12,86
Sexo (n; %)		
Masculino	157; 59,5%	172; 64,4%
Feminino	107; 40,5%	95; 35,6%
Raça (n; %)*		
Caucasianos	263; 99,6%	264; 98,9%
Negros	1; 0,4%	0
Asiáticos	0	1; 0,4%
Peso corporal (n; %)		
< 90 kg	160; 60,6%	161; 60,3%
≥ 90 kg	104; 39,4%	106; 39,7%
Duração da doença (anos), média ±DP	17,6 ±11,3	17,8 ±11,9
Avaliação global do investigador (n; %)		
Leve	0	1 (0,4%)
Moderada	191; 72,3%	186 (69,7%)
Grave	73; 27,7%	80 (30,0%)
PASI, média ± DP	22,5 ± 8,9	22,5 ± 9,5
Presença de artrite psoriásica (n; %)	54; 20,5%	53; 19,9%
Tratamento sistêmico prévio (n; %)		
Nenhum	182 (68,9%)	184 (68,9%)
Qualquer	79 (29,9%)	81 (30,3%)
Anti-TNF	3 (1,1%)	2 (0,7%)
% da superfície corporal acometida, média ± DP	30,5 ± 13,8	30,9 ± 14,8

A Tabela 3 contém os resultados do estudo GP15-104, que demonstrou bioequivalência farmacocinética entre **Erelzi®** e Enbrel®:

Tabela 3. Resultados do estudo GP15-104.

	Variável farmacocinética	**Média geométrica dos mínimos quadrados**		**Razão e intervalo de confiança 90%**		
		Erelzi®	**Enbrel®**	**Estimativa**	**Inferior**	**Superior**
GP15-104	$C_{máx}$ (ng/mL)	3355,35	3243,17	1,03	0,98	1,09
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng/h×mL)	619129,9412	674724,8468	0,92	0,88	0,95

Uma vez que os limites dos intervalos de confiança 90% das razões das médias geométricas dos mínimos quadrados das variáveis farmacocinéticas $C_{máx}$ e $AUC_{0\text{-}tlast}$ se situam dentro do intervalo de 0,8 a 1,25, os dois medicamentos são considerados bioequivalentes do ponto de vista farmacocinético.
O estudo GP15-302 foi realizado para demonstrar equivalência clínica entre **Erelzi®** e Enbrel® no tratamento de uma indicação aprovada para o produto comparador. A psoríase em placa foi escolhida como o modelo de avaliação por se tratar da indicação mais sensível para o etanercepte. Em outras palavras, essa indicação seria a mais provável de demonstrar uma diferença na eficácia ou segurança entre **Erelzi®** e Enbrel®, caso existisse.
O estudo GP15-302 consistiu de três períodos de tratamento (TP1, TP2 e extensão), como mostra a Figura 1. O objetivo deste delineamento complexo foi para assegurar a demonstração de segurança e eficácia após trocas entre os medicamentos.

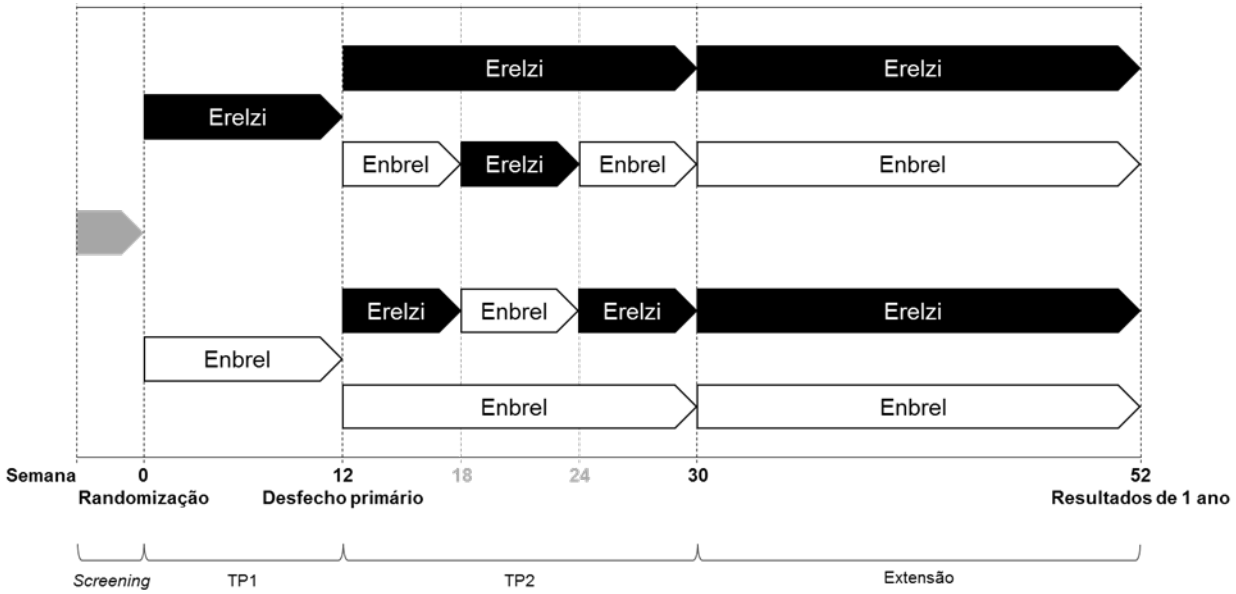


Figura 1. Delineamento do estudo GP15-302. TP1, período de tratamento 1; TP2, período de tratamento 2.

Após um período de screening, os pacientes elegíveis foram randomizados 1:1 para tratamento com **Erelzi®** ou Enbrel®, na dose de 50 mg s.c. duas vezes por semana durante 12 semanas (TP1). Os pacientes que atingissem pelo menos PASI 50 (redução do índice PASI – psoriasis area and severity index – de pelo menos 50%), foram incluídos no TP2, sendo randomizado novamente para permanecer no tratamento recebido no TP1 ou a alternar o tratamento a cada 6 semanas, até a 30ª Semana de tratamento. Então, iniciou-se o período de extensão, no qual foi mantido o último tratamento realizado até a 52ª Semana.
A análise de eficácia se baseou no índice PASI, tendo como variável primária a taxa de resposta PASI 75 (proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% no PASI) após 12 semanas de tratamento. A análise de segurança foi feita em cada um dos períodos de tratamento e incluiu avaliação de eventos adversos e imunogenicidade.

Resultados
531 pacientes foram randomizados no início do estudo durante o TP1. Ao término de 12 semanas, observou-se equivalência terapêutica entre **Erelzi®** e Enbrel®, uma vez que os IC95% se situavam entre os limites pré-estabelecidos de equivalência de ± 18% para a variável primária (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados do estudo GP-302 (variável primária de eficácia avaliada após 12 semanas)

	PASI 75	**Diferença (%)**	**IC95% (%)**
Erelzi® (N =239)	176 (73,4%)	-2,3	-9,85; 5,30

PASI 75, índice de resposta com redução de pelo menos 75% no PASI inicial.

Equivalência terapêutica também foi demonstrada para a variável secundária (variação percentual do PASI em 12 semanas de tratamento), que teve ± 15% de limites pré-estabelecidos de equivalência (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do estudo GP15-302 (variável secundária de eficácia avaliada após 12 semanas).

	DPASI (%)	**Diferença (%)**	**IC95% (%)**
Erelzi® (N =239)	-56,11	-0,64	-3,474; 2,204
Enbrel® (N =241)	-55,48		

DPASI, variação do índice de área e gravidade da psoríase (PASI); IC95%, intervalo de confiança 95%.

Como mostra a Figura 2, observou-se equivalência terapêutica (avaliada pelos índices PASI 50, PASI 75 e PASI 90) entre os pacientes que usaram somente **Erelzi®** vs. aqueles que usaram somente Enbrel® ao longo das 52 semanas. O mesmo se observou para os pacientes que usaram un único medicamento (**Erelzi®** ou Enbrel®) vs. aqueles que alternaram tratamentos ao longo do estudo (Figura 3).

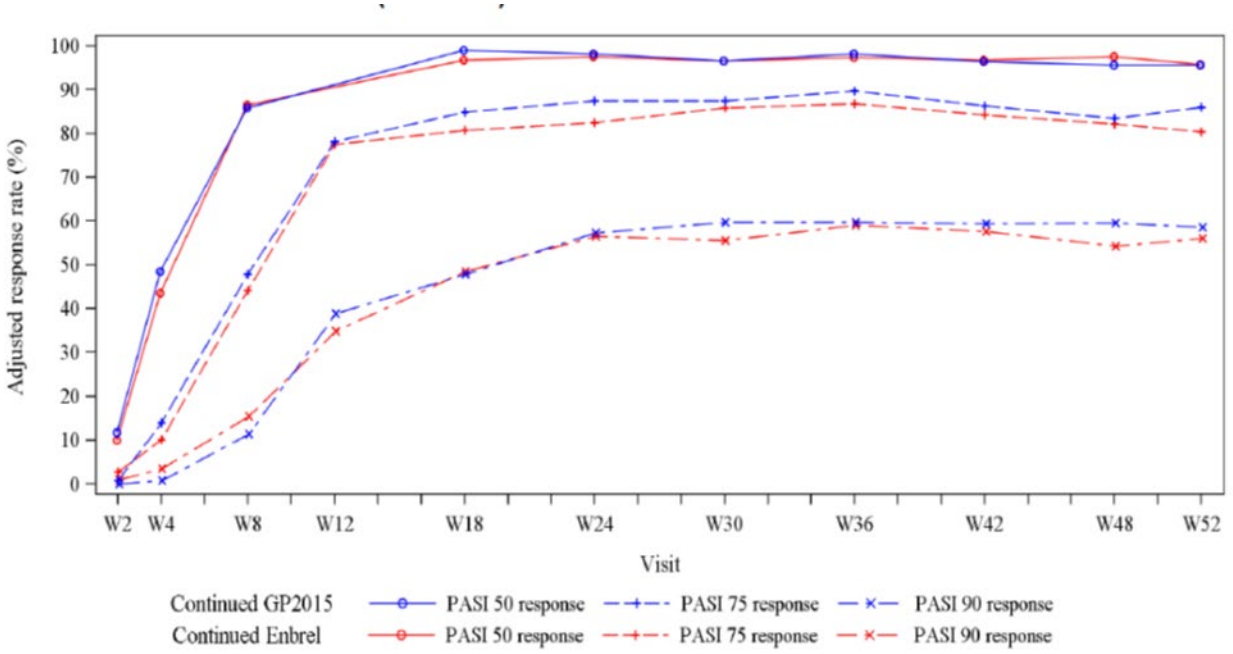


Figura 2. Taxas de resposta (PASI 50, PASI 75 e PASI 90) nos pacientes tratados exclusivamente com **Erelzi®** (Continued GP2015, em azul) ou exclusivamente com Enbrel® (Continued Enbrel®, em vermelho).

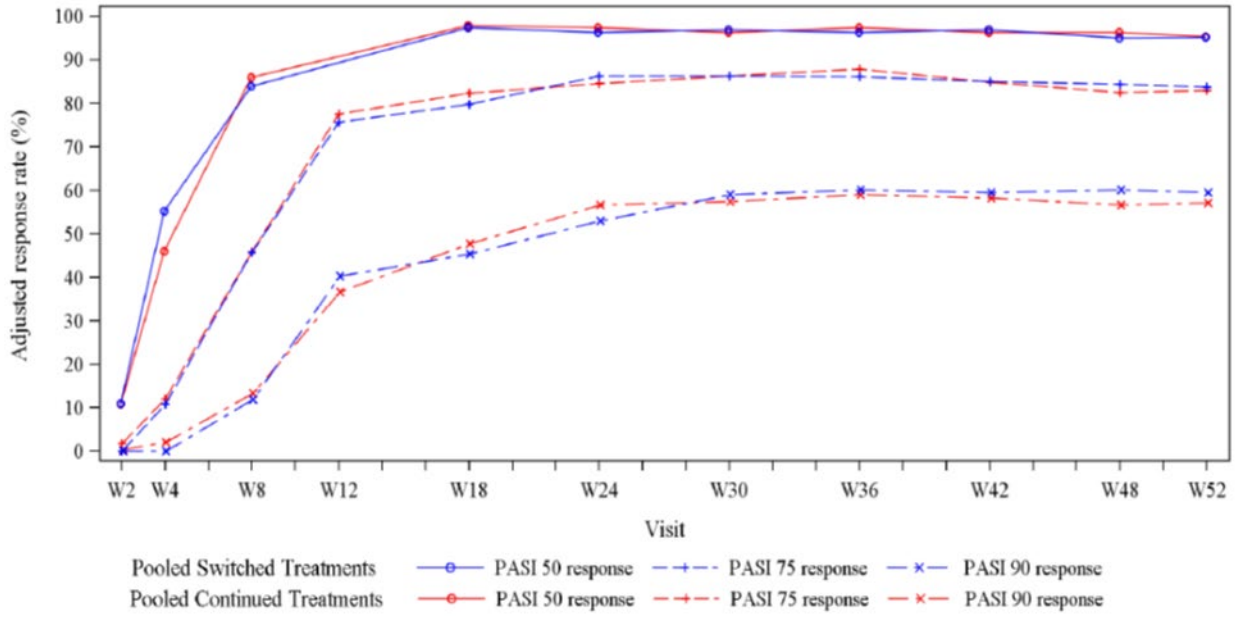


Figura 3. Taxas de resposta (PASI 50, PASI 75 e PASI 90) nos pacientes tratados com medicamentos alternados (Pooled Switched Treatmends, em azul) ou com um único medicamento (Pooled Continued Treatments, em vermelho)

A incidência de eventos adversos emergentes com relação causal suspeita com os medicamentos do estudo foi semelhante nos dois grupos de tratamento contínuo (9,3% com **Erelzi®** vs. 7,7% com Enbrel®). Também não se observou diferença na incidência de eventos adversos quando os pacientes foram agrupados em tratamento com um único medicamento (8,5%) ou tratamentos alternados (7,0%). A incidência de eventos adversos graves foi igual nos dois grupos de tratamento contínuo (2,1% em cada grupo). Reações no local de aplicação, leves em sua maioria, foram numericamente mais frequentes nos pacientes tratados com Enbrel® (14,2%) em comparação com **Erelzi®** (4,9%) no TP1. No TP2, a incidência das reações no local de aplicação foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Durante o TP1, 5/267 pacientes (1,9%) tratados com Enbrel® desenvolveram anticorpos anti-etanercepte, os quais não eram neutralizantes, enquanto nenhum paciente tratado com **Erelzi®** apresentou anticorpos. No TP2 e no período de extensão, nenhum paciente desenvolveu anticorpo anti-etanercepte.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades 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 CH_2 e CH_3, mas não possui a região CH_1 da IgG1.

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

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

Mecanismo de ação

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

O etanercepte inibe a ligação do TNF (TNFα) e da linfotoxina-alfa [LTα] (TNFβ) 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.

Propriedades Farmacocinéticas

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.h/mL.

A proporcionalidade à dose ainda não foi avaliada formalmente, mas não há saturação aparente do processo de depuração ao longo do intervalo de doses.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração subcutânea é de 13,9 ± 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.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

Erelzi® (50 mg) écontraindicado para menores de 8 anos de idade e para crianças e adolescentes que pesem menos que 62,5 Kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções: Foram relatadas infecções graves, incluindo septicemia e tuberculose com o uso de etanercepte (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Algumas dessas infecções foram fatais. Essas infecções foram devido a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Os pacientes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com 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 anacinra: A administração concomitante de etanercepte e anacinra foi associada a um risco aumentado de infecções graves e neutropenia. Essa combinação não demonstrou aumento no benefício clínico, portanto esse uso não é recomendado (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Tratamento concomitante com abatacepte: Nos estudos clínicos, a administração concomitante da terapia com o abatacepte e o 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 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 etanercepte em pacientes para o tratamento da hepatite alcoólica não é recomendado. Médicos devem ter cuidado quando o 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 (vide 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, tem sido 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 imunossupressores concomitantemente.
Com base no que se sabe atualmente, não se pode excluir um possível risco de desenvolvimento de linfomas ou outras doenças malignas sólidas ou hematopoiéticas em pacientes tratados com um antagonista do TNF.

Cânceres de pele: Foi relatado câncer de pele melanoma e não melanoma (CPNM) em pacientes tratados com antagonistas do TNF incluindo o 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 etanercepte e que tenham história pregressa de discrasias sanguíneas. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar aconselhamento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções (por ex.: febre persistente, dor de garganta, hematomas, sangramento, palidez) durante o tratamento com etanercepte. Esses pacientes devem ser avaliados com urgência, inclusive com a realização de hemograma completo; se as discrasias sanguíneas forem confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Formação de autoanticorpos: O tratamento com 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 raros de polineurapatias desmielinizantes periféricas (incluindo a síndrome de Guillain-Barré). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, ao prescrever terapia com etanercepte a pacientes com doença desmielinizante pré-existente ou de início recente ou àqueles pacientes considerados como tendo um risco aumentado de desenvolver distúrbios desmielinizantes.

Insuficiência cardíaca congestiva: Houve relatos pós-comercialização de piora da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que receberam etanercepte. Há relatos raros (< 0,1%) de ICC, incluindo ICC em pacientes sem ETANERCEPTE doença cardiovascular pré-existente conhecida. Alguns destes pacientes 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 etanercepte em pacientes que também sofrem de ICC.

Infecções: Os pacientes devem ser avaliados para infecções antes, durante e depois do tratamento com 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 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 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 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 infecção por 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.
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 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.

Fertilidade, gravidez e lactação
Os efeitos do etanercepte sobre os desfechos na gravidez foram investigados em dois estudos de coorte observacionais. Um registro sobre gravidez comparou as taxas de defeitos congênitos maiores em recém-nascidos vivos de mães com doenças reumáticas ou psoríase expostas a etanercepte no primeiro trimestre (n=319) versus às não expostas a etanercepte durante a gravidez (n=144). O odds ratio ajustado e completo dos defeitos congênitos maiores foi de 2,77 (IC 95% 1,04-7,35) e, quando removidos os distúrbios genéticos e cromossômicos conhecidos, a razão foi de 2,49 (IC 95% 0,92-6,68). Os dados não mostraram aumento da taxa de malformações menores e nenhum padrão de malformações maiores ou menores. Além disso, não houve aumento nas taxas de déficit de crescimento intrauterino ou pós-natal ou atraso no desenvolvimento pós-natal. Em um segundo estudo de registro multicêntrico observacional comparando o risco de desfechos adversos da gravidez em mulheres expostas ao etanercepte (n = 522) àquelas expostas a medicamentos não biológicos (n = 3508), não foi observado risco aumentado de defeitos congênitos maiores (odds ratio ajustado 0,96, IC 95% 0,58-1,60). Este estudo também não mostrou risco aumentado de defeitos congênitos menores, nascimento prematuro, natimortos ou infecções no primeiro ano de vida para bebês nascidos de mulheres expostas ao etanercepte durante a gravidez. O etanercepte deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais à mãe superarem os riscos potenciais ao feto.
O etanercepte atravessa a placenta e foi detectado no soro de crianças nascidas de pacientes tratadas com 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 etanercepte da mãe, geralmente não é recomendada.

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

Lactação:
Em ratas lactantes, após administração subcutânea, o etanercepte foi excretado no leite e detectado no soro dos filhotes. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercepte foi detectado em níveis baixos no leite humano. O etanercepte pode ser considerado para uso durante a amamentação levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.
Embora se espere que a exposição sistêmica em uma criança amamentada seja baixa porque o etanercepte é amplamente degradado no trato gastrointestinal, dados limitados sobre a exposição sistêmica no bebê lactente estão disponíveis. Portanto, a administração de vacinas vivas (p. ex., BCG) a um bebê lactente quando a mãe estiver recebendo etanercepte poderia ser considerada 16 semanas após a interrupção da amamentação (ou em um momento anterior se os níveis séricos de etanercepte no bebê forem indetectáveis).

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tratamento concomitante com anacinra: Foi observado que pacientes tratados com etanercepte e anacinra 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 por placebo em pacientes recebendo terapia de base com metotrexato, observou-se que os pacientes tratados com etanercepte e anacinra tinham uma taxa maior de infecções sérias e neutropenia do que os pacientes tratados apenas com etanercepte (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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 graves. Essa combinação ainda não demonstrou maior benefício clínico; o uso não é recomendado (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tratamento concomitante com sulfassalazina: Em um estudo clínico com pacientes que tinham recebido doses estabelecidas de sulfassalazina, para os quais etanercepte foi acrescentado, observou-se neste grupo diminuição estatisticamente significante 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 (de 2 °C a 8 °C). Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.
Não congelar.
Manter na embalagem até o final do uso.
Manter a seringa e a caneta preenchida na embalagem original para proteger da luz.

Após retirar a seringa da geladeira, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Erelzi® na seringa atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se a utilização imediata após esse período.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Erelzi® é uma solução injetável límpida e incolor a levemente amarelada. Na caneta preenchida, a solução pode ser visualizada pela janela de visualização.

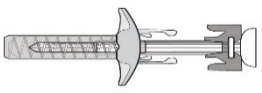
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso subcutâneo.

Instruções para a utilização de Erelzi® solução injetável em seringa preenchida

Leia as instruções ATÉ O FIM ANTES de utilizar o medicamento. É importante que o paciente não tente injetar-se até que tenha sido treinado pelo médico, enfermeiro ou farmacêutico. A embalagem contém **Erelzi®** em seringas preenchidas individualmente seladas em um blíster de plástico.

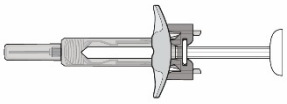
NÃO USE



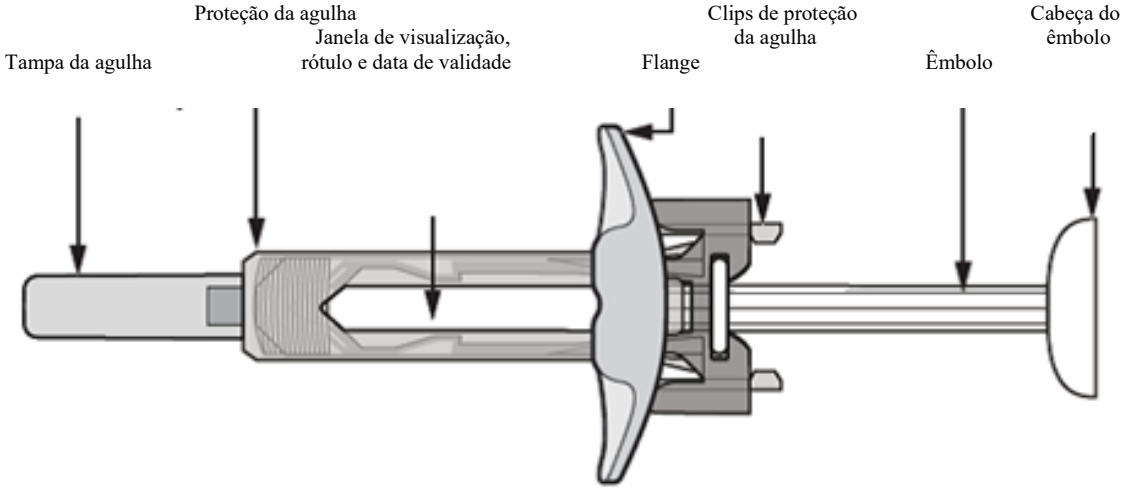
Nesta configuração, a proteção da agulha está ATIVADA – NÃO USE a seringa preenchida

PRONTA PARA USAR

Nesta configuração, a proteção da agulha NÃO ESTÁ ATIVADA e a seringa preenchida está pronta para ser usada



A seringa preenchida de Erelzi® com proteção da agulha e flange adicional



Após o medicamento ser injetado, a proteção da agulha será ativada para cobrir a agulha. Isso tem o objetivo de ajudar na proteção dos profissionais de saúde, dos pacientes que autoinjetam medicamentos prescritos pelo médico e das pessoas que ajudam pacientes a se autoinjetarem, contra lesões acidentais com a agulha.

O que mais é necessário para a injeção:

- Lenço com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Recipiente para objetos perfurocortantes.

Informações importantes de segurança

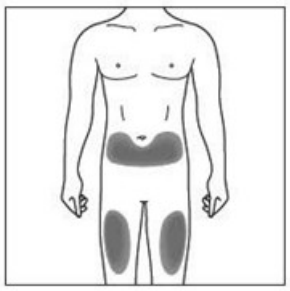
Cuidado: Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

1. Não abra a embalagem externa selada até que você esteja pronto para usar este medicamento.
2. Não utilize este medicamento se o selo do blíster estiver quebrado, pois a sua utilização pode não ser segura.
3. Não agite a seringa.
4. Nunca deixe a seringa onde outros possam mexer com ela.
5. A seringa preenchida tem uma Proteção de agulha que será ativada para cobrir a agulha depois que a injeção tiver terminado. A Proteção da agulha ajuda a evitar lesões acidentais com a agulha em qualquer pessoa que manuseie a seringa preenchida. Tenha cuidado para não tocar nos clips de proteção da agulha antes de usar a seringa. Se eles forem tocados, a proteção da agulha pode ser ativada cedo demais.
6. Não retire a tampa da agulha até pouco antes da administração da injeção.
7. A seringa não pode ser reutilizada. Descarte a seringa usada imediatamente após o uso, em um recipiente para objetos perfurocortantes.
8. Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.

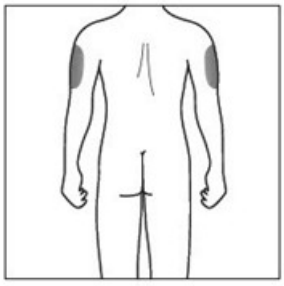
Conservação da seringa preenchida de Erelzi®

1. Conserve este medicamento em sua embalagem externa para protegê-lo da luz. Conserve na geladeira entre 2°C e 8°C. NÃO CONGELE.
2. Lembre-se de retirar o blíster da geladeira e permita que atinja a temperatura ambiente antes de preparar a injeção (15 - 30 minutos).
3. Não utilize a seringa após o prazo de validade que está impresso na embalagem externa ou no rótulo da seringa após a palavra “Val.”.

O local da injeção



- O local da injeção é o lugar do corpo onde a seringa preenchida será aplicada.
- O local recomendado é a frente das coxas. Também se pode administrar na parte inferior do abdome, **com exceção** da área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Escolha um local diferente cada vez que administrar uma injeção em si mesmo.
- Não injete em áreas onde a pele está sensível, ferida, avermelhada, descamando ou endurecida. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.
  Se você tem psoríase, NÃO deve injetar diretamente nas lesões ou placas de pele elevadas, espessas, avermelhadas ou com descamação ou lesões (“lesões da psoríase”)

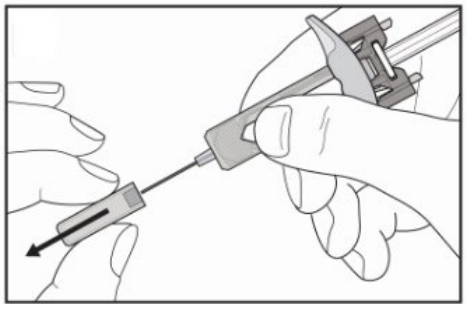


Se um cuidador administrar a injeção, esta poderá também ser administrada na parte externa dos braços.

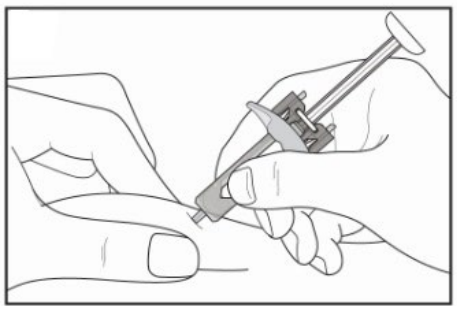
Preparo da seringa preenchida de Erelzi®

1. Retire o blíster da geladeira e mantenha-o **fechado** durante cerca de 15 - 30 minutos, para que atinja a temperatura ambiente.
2. Quando estiver preparado para utilizar a seringa, abra o blíster e lave cuidadosamente as mãos com água e sabão.
3. Limpe o local da injeção com um lenço embebido em álcool.
4. Retire a seringa do blíster.
5. Inspecione a seringa. O líquido deve ser límpido ou levemente opalescente, incolor ou ligeiramente amarelado, e pode conter pequenas partículas brancas ou quase transparentes de proteína. Essa aparência é normal para o **Erelzi®**. NÃO UTILIZE se o líquido estiver turvo, descolorido ou apresentar grandes flocos, agregados ou partículas coloridas. NÃO UTILIZE se a seringa estiver quebrada ou se a proteção da agulha estiver ativada. Em todos esses casos, devolva a embalagem completa à farmácia.

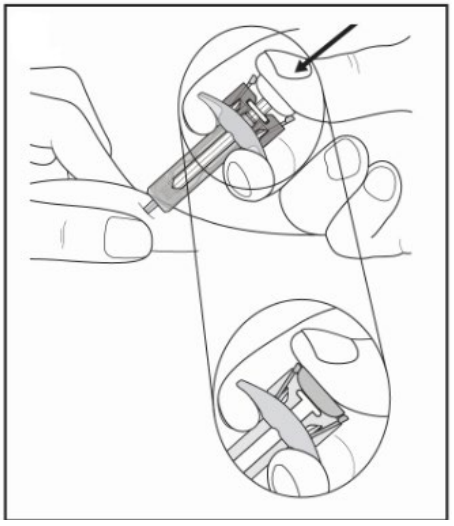
Como utilizar a seringa preenchida de Erelzi®



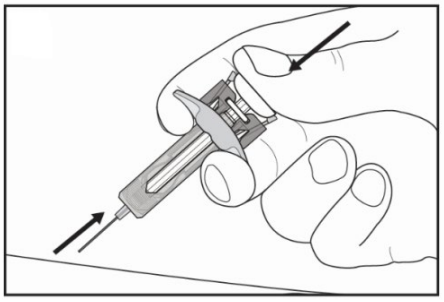
Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa. Descarte a tampa da agulha. Poderá haver uma pequena gota de líquido na extremidade da agulha. Isso é normal.



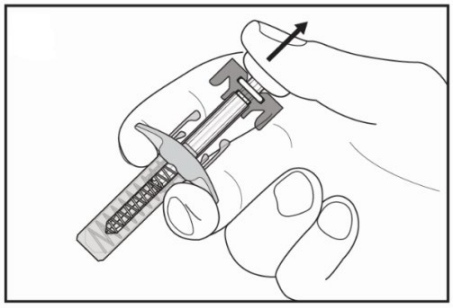
Aperte suavemente a pele no local da injeção e insira a agulha, como mostrado. Empurre a agulha até o final, de forma a garantir que o medicamento possa ser totalmente administrado.



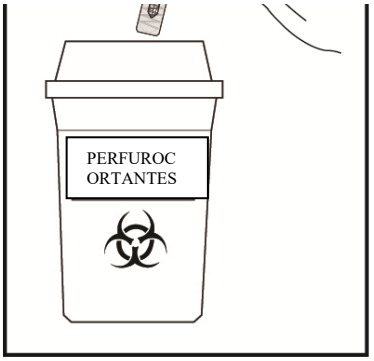
Segure o flange da seringa como mostrado. Pressione o êmbolo lentamente, até o final, até que a cabeça do êmbolo esteja entre os clips de proteção da agulha.
Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto segura a seringa na posição em que se encontra durante 5 segundos.



Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto retira cuidadosamente a seringa do local da injeção.



Libere lentamente o êmbolo, permitindo que a proteção da agulha cubra automaticamente a agulha exposta.
Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Uma bola de algodão ou gaze pode ser pressionada no local da injeção e mantida durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode-se cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.



Instruções para descarte
Descarte a seringa em um recipiente para objetos perfurocortantes (fechado, resistente a perfurações). Para proteger sua saúde e segurança, e a dos outros, as seringas usadas **nunca devem** ser reutilizadas.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que conheça bem o Erelzi®.

Instruções para utilização da caneta preenchida para administrar Erelzi®

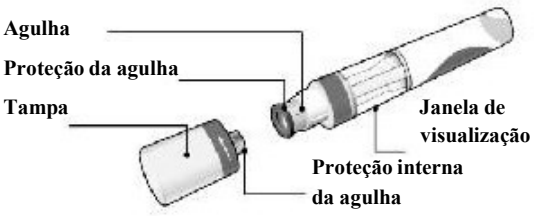
Caneta preenchida de Erelzi® 50 mg

Leia estas instruções ATÉ O FIM antes de injetar.

Estas instruções são para ajudá-lo a injetar corretamente usando a caneta preenchida de **Erelzi®**.

É importante que o paciente não tente injetar-se até que tenha sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

A caneta preenchida de Erelzi®:



,

Caneta preenchida de **Erelzi®** com a tampa retirada. **Não** retire a tampa até estar pronto para injetar.

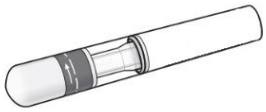
Conserve a caneta na embalagem em **geladeira** entre 2 °C e 8 °C e **fora do alcance das crianças**.

- **Não congele** a caneta.
- **Não agite** a caneta.
- Não utilize a caneta se esta tiver **caído** sem a tampa.

Para uma injeção mais confortável, retire a caneta da geladeira **15 - 30 minutos antes da injeção** para permitir que atinja a temperatura ambiente.

O que é necessário para a injeção:

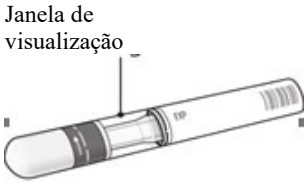
Incluído na embalagem:
Uma caneta preenchida de **Erelzi**® nova e não utilizada



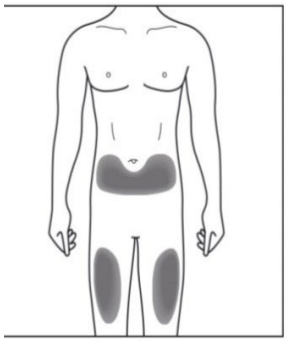
Não incluído na embalagem:

- Lenço com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Recipiente para objetos perfurocortantes

Antes da injeção:

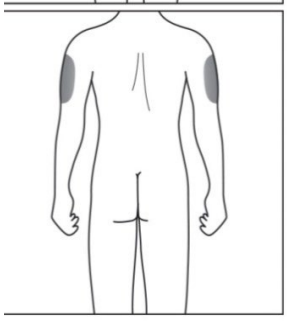


1. Verificações importantes de segurança antes de injetar: A solução deve ser límpida ou levemente opalescente, incolor ou levemente amarelada, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Essa aparência é normal para o **Erelzi**®.
Não utilize se o líquido estiver turvo, descolorido ou apresentar grandes flocos, agregados ou partículas coloridas.
Não utilize a caneta se o prazo de validade tiver terminado. Não utilize se o **selo de segurança** estiver quebrado.
Entre em contato com seu farmacêutico se a caneta falhar em alguma destas verificações.



2a. Escolha o local da injeção:

- O local recomendado é a frente das coxas. Também se pode administrar na parte inferior do abdome, mas **não** na área de 5 centímetros em volta do umbigo.
- Escolha um local diferente cada vez que administrar uma injeção em si mesmo.
- Não injete em áreas onde a pele está sensível, ferida, vermelha, descamando ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias. Se você tem psoríase, NÃO deve injetar diretamente nas lesões ou placas de pele elevadas, espessas, avermelhadas ou com descamação ou lesões (“lesões da psoríase”).



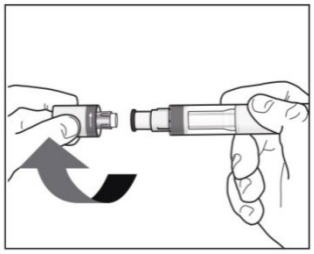
2b. Apenas para cuidadores e profissionais de saúde:

- Se um **cuidador** ou **profissional de saúde** administrar a injeção, esta poderá também ser administrada na parte externa dos braços.

3. Limpe o local da injeção:

- Lave as mãos com sabão e água quente.
- Usando um movimento circular, limpe o local da injeção com o toalhete embebido em álcool. Deixe secar antes de injetar.
- Não toque na área limpa antes da injeção.

Injeção:

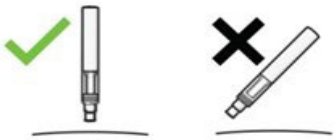


4. Retire a tampa:

- Retire a tampa apenas quando estiver pronto para usar a caneta.
- Gire a tampa na direção das setas.
- Descarte a tampa. **Não tente recolocar a tampa.**
- Use a caneta no período de 5 minutos após a remoção da tampa.

5. Segure a caneta:

• Segure a caneta a 90 graus em relação ao local de injeção limpo.



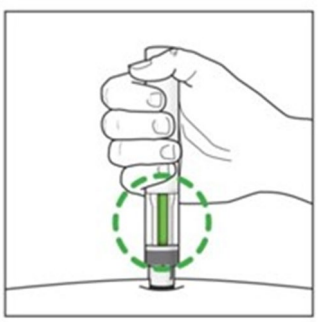
Correto **Incorreto**

VOCÊ DEVE LER ISTO ANTES DA INJEÇÃO.

Durante a injeção, você ouvirá 2 cliques altos.
O primeiro clique indica que a injeção começou. Alguns segundos depois, um segundo clique indicará que a injeção está quase terminando.
Você deve continuar a segurar a caneta com firmeza contra a pele até ver um indicador verde preencher a janela e parar de se mover.

6. Início da injeção:

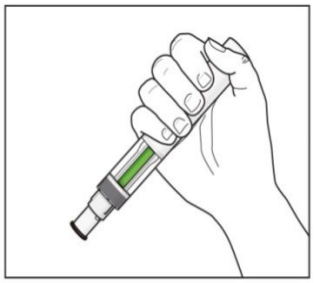
- Pressione a caneta com firmeza contra a pele para iniciar a injeção.
- O **primeiro clique** indica que a injeção começou.
- **Continue a segurar** a caneta com firmeza contra a pele.
- O **indicador verde** mostra o progresso da injeção.



7. Finalização da injeção:

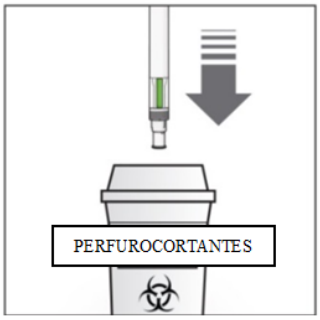
- Escute o **segundo clique**. Ele indica que a injeção está **quase** terminando.
- Verifique se o **indicador verde** preenche a janela e se parou de se mover.
- A caneta pode agora ser retirada.

Após a injeção:



8. Verifique se o indicador verde preenche a janela:

- Isso indica que o medicamento foi administrado. Entre em contato com o médico se o indicador verde não ficar visível.
- Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Uma bola de algodão ou gaze pode ser pressionada no local da injeção e mantida durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode-se cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.



9. Descarte a caneta preenchida de Erelzi®:

- Descarte a caneta em um recipiente para objetos perfurocortantes (isto é, um recipiente fechado e resistente a perfurações, ou similar).
- Nunca tente reutilizar a caneta.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que conheça bem o Erelzi®.

POSOLOGIA

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatoide: A dose recomendada para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 50 mg de **Erelzi®** por semana, administrada uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg).

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com **artrite psoriásica**, **espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica**: A dose recomendada para pacientes adultos é de 50 mg de **Erelzi®** por semana, administrada uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg).
O uso de metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com **Erelzi®** 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 pacientes que não respondem neste período de tempo.

Pacientes adultos com psoríase em placas: A dose de **Erelzi®** é de 50 mg uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg). 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 – PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**). O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. No uso intermitente, os ciclos de tratamento subsequentes ao ciclo inicial devem usar dose de 50 mg uma vez por semana.
Na indicação de retratamento, a dose deve ser de 50 mg uma vez por semana.

Utilização em crianças e adolescentes
A dose e a frequência de administração adequadas para crianças ou adolescentes dependem do peso corporal e da doença. O seu médico determinará a dose correta para a criança e prescreverá a dosagem apropriada de etanercepte.
Erelzi® só está disponível como uma seringa preenchida e caneta preenchida de 50 mg. Assim, não é possível administrar **Erelzi®** a pacientes pediátricos que necessitam menos que uma dose completa de 50 mg. Pacientes pediátricos que necessiam de doses diferentes que uma dose completa de 50 mg não devem ser tratados com **Erelzi®**. Se uma dose alternativa for necessária, outros produtos com etanercepte que ofereçam esta opção devem ser usados. A dose de etanercepte se baseia no peso corporal nos pacientes pediátricos. Pacientes pesando 62,5 kg ou mais podem usar uma dose fixa por meio de seringa preenchida ou caneta preenchida. Crianças a partir de 8 anos de idade podem ser elegíveis ao uso de **Erelzi®** de acordo com orientação médica individualizada, levando-se em conta peso, gravidade da doença e condição clínica.
Erelzi® está disponível APENAS para tratamento de crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 62,5 kg.
A segurança e eficácia de **Erelzi®** em crianças com menos de 4 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com **Erelzi®** em crianças. O uso concomitante de metotrexato e doses mais altas de **Erelzi®** não foram estudados em pacientes pediátricos. O etanercepte não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Psoríase em placas pediátrica - Uso em pacientes pediátricos (≥ 8 e < 18 anos): A dose recomendada para pacientes pediátricos é de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana durante um período máximo de 24 semanas.
O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. Pacientes com 62,5 kg ou mais podem receber dose fixa utilizando as apresentações de **Erelzi®** em seringa preenchida ou caneta preenchida. Crianças a partir de 8 anos de idade podem ser

elegíveis ao uso de **Erelzi®** de acordo com orientação médica individualizada, levando-se em conta peso, gravidade da doença e condição clínica. Se o retratamento for indicado, as referidas orientações sobre a duração do tratamento devem ser seguidas. A dose deve ser de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) uma vez por semana.
O seu médico fornecerá instruções detalhadas para preparação e medição da dose adequada.
Idosos (≥ 65 anos): Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose.

Uso pediátrico: Erelzi® não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade (vide item **1. INDICAÇÃO**). Para informações de segurança pediátrica específicas com relação a doenças malignas, vacinações e doença inflamatória intestinal, vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Doses esquecidas

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

- Reações no local da administração: Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com etanercepte apresentaram incidência significantemente maior de reações no local da administração (eritema e/ou prurido, dor ou inchaço) do que os que receberam placebo. A frequência de reações no local da administração foi maior no primeiro mês, diminuindo posteriormente. Em estudos clínicos, estas reações são geralmente transitórias e com duração média de 4 dias. Alguns pacientes que apresentaram reações no local da injeção também apresentaram reações no local de injeções anteriores.
Na experiência pós-comercialização, também foram observados sangramentos e hematomas no local da administração do tratamento com 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 zóster), 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 graves (fatais, que resultaram em risco de vida ou que necessitaram de hospitalização ou antibioticoterapia intravenosa) e não graves foram semelhantes para os grupos tratados com 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**).

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

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito comum ≥ 1/10**	**Comum ≥ 1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100**	**Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000**	**Muito rara < 1/10.000**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)**
Infecções e infestações	Infecção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele)		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepse e infecção parasitária)	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecção fúngica invasiva, bacteriana, micobacteriana atípica, viral e por *Legionella*) (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)		Reativação da hepatite B*, *listeria**
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)			Câncer de pele não melanoma (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)	Melanoma maligno (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), linfoma*, leucemia*		Carcinoma de célula de Merkel (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), Sarcoma de Kaposi
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 (incluindo vasculite ANCA positiva)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo broncoespasmo), sarcoidose		Piora dos sintomas da dermatomiosite
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia*			Eventos desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), eventos desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia desmielinizante e neuropatia motora multifocal* (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), convulsão		
Distúrbios Visuais			Uveíte, esclerite			

Distúrbios cardíacos			Piora da insuficiência cardíaca congestiva	Novo início de insuficiência cardíaca congestiva		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo fibrose pulmonar e pneumonite)		
Distúrbios gastrointestinais			Doença inflamatória intestinal*			
Distúrbios hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (vide item **Enzimas hepáticas elevadas** acima)	Hepatite autoimune		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido, (rash)	Angiodema, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos), urticária, erupção psoriásica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme*, reações liquenoides.	Necrólise epidérmica tóxica*	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo				Lúpus eritematoso cutâneo*, lúpus eritematoso cutâneo subagudo*, síndrome do tipo lúpus		
Distúrbios renais e urinários				Glomerulonefrite		
Distúrbios gerais e condições locais de administração	Reações no local de aplicação (incluindo sangramento, hematoma, eritema, coceira, dor e inchaço)	Pirexia				

*Reações identificadas pós-comercialização

População Pediátrica

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

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/m^2 foram administradas a voluntários saudáveis sem evidências de toxicidade dose-limitante. O nível de dose mais elevado avaliado em pacientes com artrite reumatoide foi uma dose de ataque, por via intravenosa, de 32 mg/m^2, seguida de doses de 16 mg/m^2 (~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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0047.0629

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2026.

Produzido por:
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Langkampfen - Áustria

Importado e Registrado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16

SAC
0800 4009192

SANDOZ

Histórico de Alteração da Bula – Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/07/2026	APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS 13	50mg/mL solução injetável
09/01/2025	0033719/25-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/01/2025	0033719/25-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/01/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS 12	50mg/mL solução injetável
14/05/2024	0640993249	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/06/2023	0575011233	11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) - Moderada	14/02/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS 11	50mg/mL solução injetável
05/04/2024	0433599243	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/04/2024	0433599243	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/04/2024	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS 10	50mg/mL solução injetável
06/02/2024	0144162245	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2024	0144162245	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS 09	50mg/mL solução injetável

14/12/2023	1424657237	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	14/12/2023	1424657237	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	14/12/2023	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS 08	50mg/mL solução injetável
04/10/2023	1056091231	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/10/2023	1056091231	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/10/2023	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS 07	50mg/mL solução injetável
			30/06/2023	0673189239	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	30/06/2023	DIZERES LEGAIS		50mg/mL solução injetável
03/03/2023	0214841235	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/03/2023	0212689233	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	03/03/2023	DIZERES LEGAIS	VPS 06	50mg/mL solução injetável
08/02/2022	0480408220	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/06/2021	2499960211	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	28/06/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS 05	50mg/mL solução injetável
19/08/2021	3260446214	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/08/2021	3260446214	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/08/2021	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS 04	50mg/mL solução injetável

26/04/2021	1594182215	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/04/2021	1594182215	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/04/2021	DIZERES LEGAIS	VPS 03	50mg/mL solução injetável
26/04/2021	1593361210	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/04/2021	1593361210	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/04/2021	DIZERES LEGAIS	VPS 03	50mg/mL solução injetável
20/01/2021	0257149218	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/01/2021	0257149218	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	20/01/2021	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS 02	50mg/mL solução injetável
17/11/2020	4046357205	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	17/11/2020	4046357205	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	17/11/2020	VERSÃO INICIAL	VPS 01	50mg/mL solução injetável

Erelzi®

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Bula Institucional

Solução injetável

50mg/mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Erelzi®
etanercepte

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com dispositivo de segurança da agulha com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte em 1,0 mL de solução.

Cartucho contendo 4 seringas preenchidas em sistema aplicador (caneta preenchida SensoReady) com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte em 1,0 mL de solução.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 8 ANOS DE IDADE E 62,5 KG DE PESO

COMPOSIÇÃO
Cada seringa preenchida de 50 mg de **Erelzi®** contém:
etanercepte..... 50 mg
excipientes q.s.p. ..... 1,0 mL
(ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis).

Cada seringa preenchida em sistema aplicador de 50 mg de **Erelzi®** contém:
etanercepte..... 50 mg
excipientes q.s.p. ..... 1,0 mL
(ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis).

ERELZI® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Enbrel® PFS. O desenvolvimento do **ERELZI®** demonstrou que ele é comparável ao Enbrel® PFS em termos de qualidade, segurança e eficácia.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
• Adultos com artrite reumatoide
Erelzi® (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.
Erelzi® pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia.
Erelzi® 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
Erelzi® é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica. **Erelzi®** pode ser usado com ou sem metotrexato.

Espondiloartrite axial

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

• Adultos com espondiloartrite axial não radiográfica
Erelzi® 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
Erelzi® é indicado para o tratamento de pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

• Pacientes pediátricos com psoríase em placas
Erelzi® é indicado para o tratamento de psoríase crônica grave em placas em crianças e adolescentes a partir de 8 anos de idade que estão inadequadamente controlados ou são intolerantes a outra terapia sistêmica ou fototerapia, e que têm, ao menos, 62,5 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Erelzi® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o **Erelzi®** e o medicamento comparador Enbrel® PFS.

Resultados de eficácia do produto biológico comparador

Pacientes adultos com artrite reumatoide

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

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

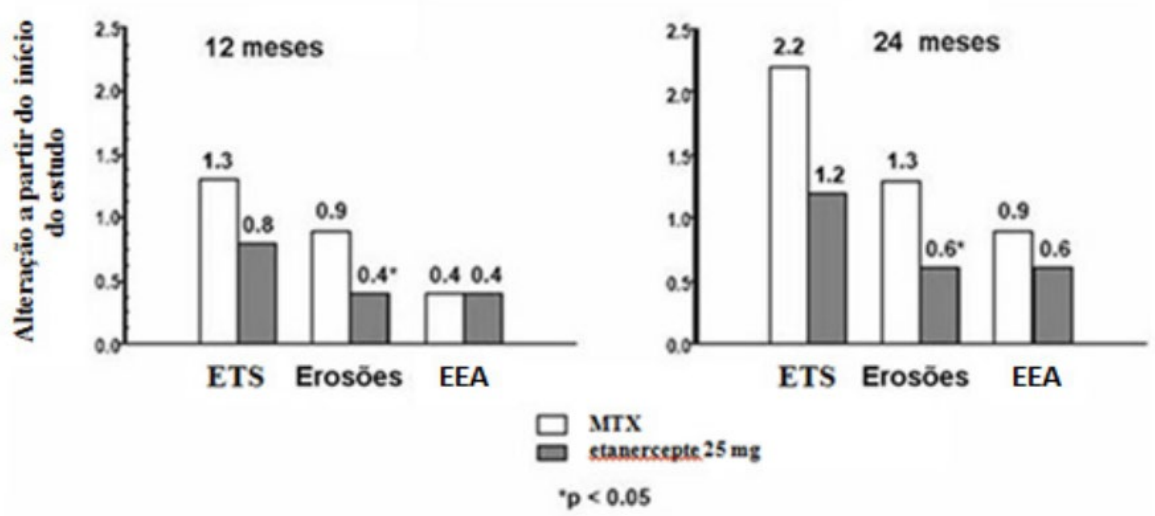
Cerca de 15% dos indivíduos que receberam Enbrel® PFS atingiram uma resposta de ACR 70, no mês 3 e no mês 6, em comparação com menos de 5% dos indivíduos que receberam placebo. Entre os pacientes que receberam tratamento com Enbrel® PFS, as respostas clínicas surgiram geralmente dentro de 1 a 2 semanas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

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

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

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

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



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

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

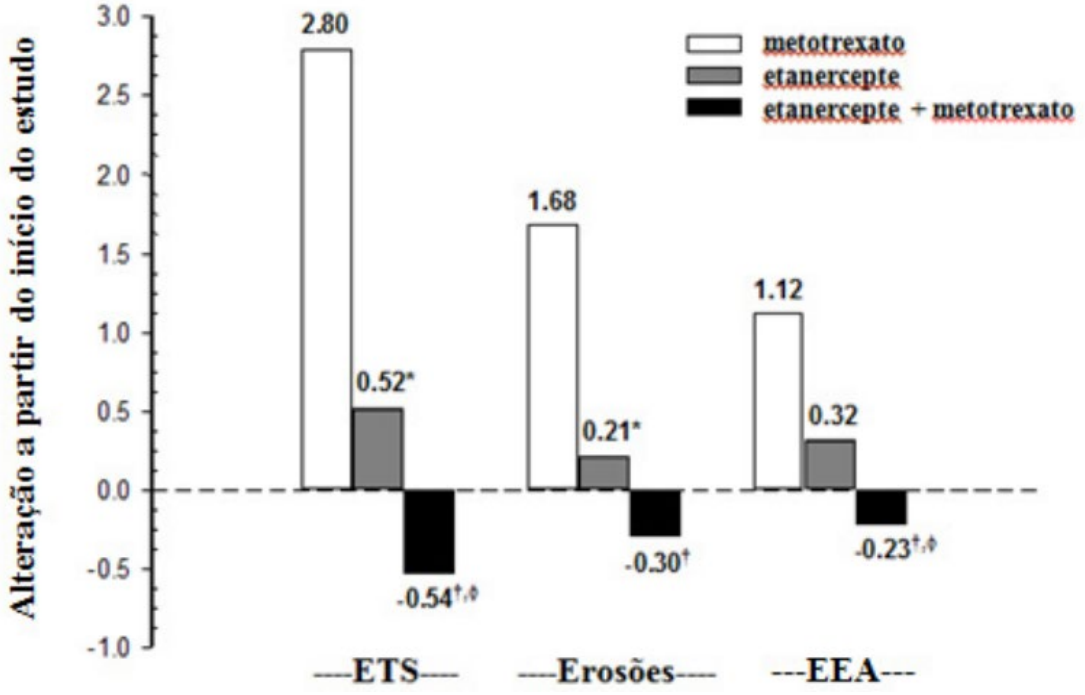
RESULTADOS DE EFICÁCIA CLÍNICA NO MÊS 12: COMPARAÇÃO ENTRE ENBREL® PFS vs. METOTREXATO vs. ENBREL® PFS EM COMBINAÇÃO COM METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE DE 6 MESES A 20 ANOS DE DURAÇÃO

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

[a]: Pacientes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não respondedores.
[b]: Os valores para Pontuação de Atividade da Doença (DAS) são médios.
[c]: Remissão é definida como DAS < 1,6.
Comparação emparelhada dos valores de p: † = p < 0,05 para comparação de Enbrel® PFS + metotrexato vs. metotrexato e φ = p < 0,05 para comparação com Enbrel® PFS + metotrexato vs. Enbrel® PFS.

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

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



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

Vantagens significativas para o uso de Enbrel® PFS em associação ao metotrexato em comparação ao uso isolado de Enbrel® PFS e ao uso isolado de metotrexato também foram observadas após 24 meses. Do mesmo modo, também foram observadas vantagens significativas para Enbrel® PFS em monoterapia comparativamente a metotrexato em monoterapia após 24 meses.
Em uma análise na qual todos os pacientes que saíram do estudo por qualquer razão foram considerados como tendo progredido, a porcentagem de pacientes que não apresentaram progressão (alteração ETS ≤ 0,5) aos 24 meses foi superior no grupo tratado com Enbrel® PFS associado ao metotrexato comparado aos grupos que receberam ou somente Enbrel® PFS ou somente metotrexato (62%, 50% e 36%, respectivamente, p < 0,05).

A diferença entre somente Enbrel® PFS e somente metotrexato também foi significante (p < 0,05). Entre os pacientes que completaram a terapia total de 24 meses no estudo, as taxas de não progressão foram 78%, 70% e 61%, respectivamente.
A eficácia e a segurança de Enbrel® PFS 50 mg (2 injeções SC de 25 mg) administrado 1 vez por semana foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com 420 pacientes com artrite reumatoide ativa. Neste estudo, 53 pacientes receberam placebo, 214 pacientes receberam 50 mg de Enbrel® PFS uma vez por semana e 153 pacientes receberam 25 mg de Enbrel® PFS duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia dos dois regimes de tratamento com Enbrel® PFS foram comparáveis em seus efeitos sobre os sinais e sintomas da artrite reumatoide na Semana 8. Os dados da Semana 16 não apresentaram comparabilidade (não inferioridade) entre os dois regimes.

Pacientes adultos com artrite psoriásica
A eficácia de Enbrel® PFS foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 205 pacientes com artrite psoriásica.
Os pacientes tinham entre 18 e 70 anos de idade e eram portadores de artrite psoriásica ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações doloridas) em pelo menos umas das seguintes formas: (1) envolvimento interfalangiano distal (EID); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos 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 corticosteroides (24%). Os pacientes que estavam em uso de metotrexato no momento (estável por ≥ 2 meses) poderiam continuar recebendo uma dose estável de ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Doses de 25 mg de Enbrel® PFS (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses. No fim do estudo duplo-cego, os pacientes passaram para um estudo de extensão aberto, de longo prazo, com duração total de até 2 anos.
As respostas clínicas foram expressas em porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta de ACR 20, 50, 70 e porcentagens com melhoria no Critério de Resposta de Artrite Psoriásica (PsARC).

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

	Porcentagem de Pacientes	
Resposta - Artrite Psoriásica	Placebo n=104	Enbrel® PFS[a] n=101
ACR 20		
Mês 3	15	59[b]
Mês 6	13	50[b]
ACR 50		
Mês 3	4	38[b]
Mês 6	4	37[b]
ACR 70		
Mês 3	0	11[b]
Mês 6	1	9[c]
PsARC		
Mês 3	31	72[b]
Mês 6	23	70[b]

[a]: 25 mg de Enbrel® PFS SC duas vezes por semana
[b]: p < 0,001, Enbrel® PFS vs. placebo
[c]: p < 0,01, Enbrel® PFS vs. placebo

Entre os pacientes com artrite psoriásica que receberam Enbrel® PFS, as respostas clínicas foram evidentes na primeira visita (4 semanas) e mantidas durante 6 meses de terapia. Enbrel® PFS foi significativamente melhor do que o placebo em todas as medidas da atividade da doença (p < 0,001), e as respostas foram semelhantes com e sem a terapia concomitante com metotrexato.
A qualidade de vida em pacientes com artrite psoriásica foi avaliada utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em pacientes com artrite psoriásica tratados com Enbrel® PFS, comparativamente com o placebo (p < 0,001).
Alterações radiográficas foram avaliadas no estudo de artrite psoriásica. Radiografias das mãos e dos pulsos foram obtidas no início do estudo e em 6, 12 e 24 meses. Em uma análise na qual todos os pacientes que saíram do estudo por qualquer razão foram considerados como tendo progredido, a porcentagem de pacientes sem progressão (alteração ETS ≤ 0,5) aos 12 meses foi superior no grupo Enbrel® PFS, comparativamente com o grupo do placebo (73% vs. 47%, respectivamente, p ≤ 0,001).
O efeito de Enbrel® PFS na progressão radiográfica foi mantido em pacientes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. O abrandamento dos danos articulares-periféricos foi observado em pacientes com envolvimento poliarticular simétrico.

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

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

DP=desvio padrão
[a]: p=0,0001

O tratamento com Enbrel® PFS resultou em melhoria da função física durante o estudo duplo-cego, e este benefício foi mantido durante a exposição a longo prazo de até 2 anos.
Não há evidência suficiente da eficácia de Enbrel® PFS em pacientes com espondilite anquilosante-símile e artrite mutilante nas artropatias psoriásicas devido ao pequeno número de pacientes estudados.
Não foi realizado nenhum estudo em pacientes com artrite psoriásica usando o esquema posológico de 50 mg uma vez por semana. A evidência de eficácia para este esquema posológico nessa população de pacientes tem sido baseada nos dados de estudos realizados em pacientes com espondilite anquilosante.

Pacientes adultos com espondilite anquilosante
A eficácia de Enbrel® PFS na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos randomizados, duplo-cegos comparando a administração de 25 mg de Enbrel® PFS duas vezes por semana com placebo. Num total, 401 pacientes foram incluídos, dos quais 203 receberam o tratamento com Enbrel® PFS.
O maior destes ensaios (n = 277) incluiu pacientes com idade entre 18 e 70 anos com espondilite anquilosante ativa definida com a pontuação da escala visual análoga (VAS) ≥ 30 para a média de duração e intensidade da rigidez matinal mais a pontuação VAS ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global do paciente; média dos valores VAS para dor nas costas noturna e dor nas costas total; média de 10 perguntas sobre o Índice Funcional na Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI).
Os pacientes que receberam DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar com doses estáveis.
Pacientes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Doses de 25 mg de Enbrel® PFS (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 pacientes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria ≥ 20% em pelo menos 3 dos 4 domínios da Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) (avaliações globais do paciente, dor nas costas, BASDAI e inflamação) e ausência de deterioração no domínio restante. Para as respostas de ASAS 50 e 70 utilizou-se os mesmos critérios, com uma melhoria de 50% ou 70%, respectivamente.
Comparado ao placebo, o tratamento com Enbrel® PFS resultou em melhora significativa no ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 após 2 semanas do início da terapia.

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

	Porcentagem de Pacientes	
Resposta - Espondilite Anquilosante	Placebo n=139	Enbrel® PFS n=138
ASAS 20		
2 semanas	22	46[a]
3 meses	27	60[a]
6 meses	23	58[a]
ASAS 50		
2 semanas	7	24[a]
3 meses	13	45[a]
6 meses	10	42[a]
ASAS 70		
2 semanas	2	12[b]
3 meses	7	29[b]
6 meses	5	28[b]

[a]: p < 0,001, Enbrel® PFS vs. Placebo
[b]: p=0,002, Enbrel® PFS vs. placebo

Entre os pacientes com espondilite anquilosante que receberam Enbrel® PFS as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (Semana 2) e foram mantidas através de 6 meses de terapia. As respostas foram semelhantes em pacientes que receberam ou não terapias concomitantes no início do estudo. Resultados similares foram obtidos em 2 estudos menores de espondilite anquilosante.
Num quarto estudo duplo-cego, controlado por placebo com 356 pacientes com espondilite anquilosante ativa, avaliaram-se a eficácia e a segurança de 50 mg de Enbrel® PFS (2 injeções subcutâneas de 25 mg) administrados uma vez por semana versus 25 mg de Enbrel® PFS administrados duas vezes por semana. Os perfis de segurança e eficácia para os regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica
Estudo 1
A eficácia de Enbrel® PFS 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 50 mg de Enbrel® PFS semanalmente ou placebo por 12 semanas. A primeira medida de eficácia (ASAS 40) foi 40% de melhora em pelo menos três dos quatro domínios de ASAS e ausência de deterioração na remissão dos domínios. Ressonâncias magnéticas da articulação sacro-ilíaca e da coluna foram realizadas para se avaliar a inflamação no início do estudo na Semana 12. O período de duplo-cego foi seguido pelo período aberto no qual os pacientes receberam 50 mg de Enbrel® PFS semanalmente por um período adicional de até 92 semanas.
A comparação do tratamento com placebo e Enbrel® PFS resultou em uma melhora estatisticamente significante no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhora significante também foi observada para a remissão parcial de ASAS e BASDAI 50. Os resultados de 12 semanas são apresentados na tabela abaixo:

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

Estudo clínico placebo-controlado Respostas na Semana 12	Placebo n=106 a 109*	Enbrel® PFS n=103 a 105*
ASAS**40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]

ASAS remissão parcial	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

* Alguns pacientes não forneceram os dados completos para cada desfecho.
** ASAS = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite.
*** Índice de atividade da doença da espondilite anquilosante de Bath.
[a]: p < 0,001, [b]:< 0,01 e [c]:< 0,05, respectivamente entre Enbrel® PFS e placebo.

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

A saúde, qualidade de vida e capacidade física foram avaliadas utilizando o BASFI (Índice funcional da espondilite anquilosante de Bath), EuroQol 5D e questionários SF-36. Enbrel® PFS apresentou uma grande melhora estatisticamente significante na BASFI, EQ5D na Contagem Global de Estado de Saúde e do SF-36 Contagem de Componente Físico desde o início até a Semana 12 comparado com o placebo.
As respostas clínicas entre pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica que receberam Enbrel® PFS foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e foram mantidas até 2 anos da terapia. Melhorias na saúde relacionadas com qualidade de vida e função física também foram mantidas até 2 anos de terapia. Os dados de 2 anos não revelaram quaisquer novas descobertas de segurança.

Estudo 2
Este estudo multicêntrico, aberto, de fase 4, de 3 períodos avaliou a retirada e o retratamento de Enbrel® PFS 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 (209) pacientes adultos com EANR ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles pacientes que atendem aos critérios de classificação de espondiloartrite axial da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (ASAS) (mas não atendem aos critérios modificados de Nova Iorque para EA), tendo achados de ressonância magnética positivos (inflamação ativa na ressonância magnética altamente sugestiva de sacroileíte associada com espondiloartrite axial) e/ou PCR positiva (definida como proteína C reativa de alta sensibilidade [PCR] > 3 mg/L) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR maior ou igual a 2,1 na visita de triagem receberam abertamente Enbrel® PFS 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 Enbrel® PFS. Os pacientes com exacerbação foram tratados novamente com Enbrel® PFS 50 mg semanalmente por 12 semanas (Período 3).
No Período 2, a proporção de pacientes com ≥ 1 exacerbação aumentou de 22% (25/112) na Semana 4 para 67% (77/115) na Semana 40. No geral, 75% (86/115) dos pacientes apresentaram exacerbação em qualquer momento dentro de 40 semanas após a retirada de Enbrel® PFS.
O principal objetivo secundário do Estudo 2 foi estimar o tempo de exacerbação após a retirada do Enbrel® PFS e, adicionalmente, comparar o tempo de exacerbação para os pacientes do Estudo 1 que cumpriram os requisitos de entrada na fase de retirada do Estudo 2 e a continuação da terapia com Enbrel® PFS.
O tempo médio para a exacerbação após a suspensão do Enbrel® PFS foi de 16 semanas (IC de 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos pacientes no Estudo 1 que não tiveram o tratamento interrompido experimentaram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes ao Período 2 do Estudo 2. O tempo para exacerbação foi estatisticamente significativamente menor em indivíduos que descontinuaram o tratamento com Enbrel® PFS (Estudo 2) em comparação com indivíduos que receberam tratamento contínuo com etanercepte (Estudo 1), p < 0,0001.
Dos 87 pacientes que entraram no Período 3 e foram tratados novamente com Enbrel® PFS 50 mg semanalmente por 12 semanas, 62% (54/87) atingiram a doença inativa, com 50% deles atingindo-a em 5 semanas (IC de 95%: 4-8 semanas).

Pacientes adultos com psoríase em placas
A segurança e a eficácia de Enbrel® PFS nos pacientes com psoríase em placas foram avaliadas em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. A avaliação final primária de eficácia nos três estudos foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que atingiu o PASI 75 (ou seja, pelo menos uma melhora de 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase [PASI] em relação 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 Enbrel® PFS (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana por 24 semanas.
O Estudo 2 foi um estudo de fase 3 e avaliou 652 pacientes com psoríase crônica em placas utilizando os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1 com a adição de um PASI mínimo de 10 na seleção. Enbrel® PFS foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana por 6 meses consecutivos. Durante as 12 primeiras semanas do período de tratamento duplo-cego, os pacientes receberam placebo ou uma das três doses de Enbrel® PFS acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com Enbrel® PFS em regime cego (25 mg duas vezes por semana); os pacientes nos grupos de tratamento ativo continuaram até a Semana 24 na dose para a qual foram originalmente randomizados.
O Estudo 3 foi um estudo de fase 3 e avaliou 583 pacientes e utilizou os mesmos critérios de inclusão do Estudo 2. Os pacientes desse estudo receberam uma dose de 25 mg ou 50 mg de Enbrel® PFS ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam Enbrel® PFS 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24 semanas.
No Estudo 1, o grupo tratado com Enbrel® PFS apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes com resposta PASI 75 na Semana 12 (30%) em comparação ao grupo placebo (2%) (p < 0,0001). Em 24 semanas, 56% dos pacientes do grupo Enbrel® PFS haviam atingido PASI 75 em comparação a 5% dos que receberam placebo. Os principais resultados dos Estudos 2 e 3 são apresentados a seguir.

RESPOSTAS DOS PACIENTES COM PSORÍASE NOS ESTUDOS 2 E 3

	Estudo 2					Estudo 3		
	Enbrel® PFS					**Enbrel® PFS**		
	Placebo	25 mg 2x/sem		50 mg 2x/sem		Placebo	25mg 2x/sem	50mg 2x/sem
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	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*

*p ≤ 0,0001 em comparação ao placebo

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

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

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

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

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

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

Pacientes pediátricos com psoríase em placas

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

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

RESULTADOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM PSORÍASE EM PLACAS EM 12 SEMANAS

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

Abreviatura: sPGA - Avaliação Global Estática Realizada pelo Médico

[a] p<0,0001 comparado com o placebo

Após um período de 12 semanas de tratamento duplo-cego, todos os pacientes entraram em um estudo aberto e receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de Enbrel® PFS uma vez por semana, por mais 24 semanas. As respostas observadas durante o estudo aberto foram semelhantes às respostas observadas durante período duplo-cego. Durante um período de retirada randomizado, significativamente mais pacientes re-randomizados para receberem placebo experimentaram recidiva da doença (perda de resposta PASI 75) em comparação com os pacientes re-randomizados para receberem Enbrel® PFS. Com a continuação da terapia, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

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

Referências

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

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

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

Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2014 Aug;66(8):2091-102.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Van den BoschF, WeiJCC, Nash P, et al. OP0107 Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: results of re-embark, an open-label, phase iv trial Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:70.

Resultados obtidos nos estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador
Foram conduzidos os seguintes estudos clínicos:
- Estudo clínico de fase I (GP15-104), em voluntários saudáveis, para demonstração de bioequivalência farmacocinética;
- Estudo clínico de fase III (GP15-302), em pacientes com psoríase em placa, para demonstração de comparabilidade clínica (eficácia e segurança).

Um breve resumo do delineamento dos estudos e das populações avaliadas está descrito na Tabela 1:

Tabela 1. Estudos clínicos GP15-104 (Fase I) e GP15-302 (Fase III), comparativos com Enbrel®.

Estudo	Título	Delineamento	Dose, duração e via de administração	Participantes
Estudo de fase I				
GP15-104	Estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, 2 sequências para determinar a farmacocinética e segurança do GP 2015 e Enbrel®/UE, após uma única dose de injeção subcutânea de 50 mg em indivíduos saudáveis do sexo masculino	Estudo cruzado, duplo-cego, 2 tratamentos e 2 sequências	**Erelzi®** ou Enbrel®; 2 doses s.c., 50 mg por dose	Voluntários saudáveis (N =54)

Estudo de fase III				
GP15-302	Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico para demonstrar a eficácia equivalente e comparar a segurança e imunogenicidade do biossimilar etanercepte (GP2015) e Enbrel®/UE em pacientes com psoríase em placa crônica moderada a grave	Estudo randomizado, duplo-cego, de equivalência, paralelo, com 2 braços de tratamento e 4 períodos (screening, TP1, TP2 e extensão)	**Erelzi®** ou Enbrel® no TP1 (12 semanas); "switch" entre **Erelzi®** e Enbrel® no TP2 (18 semanas); **Erelzi®** ou Enbrel® no período de extensão (22 semanas). No TP1, a dose administrada dos dois medicamentos foi de 50 mg s.c., duas vezes por semana. No TP2 e no período de extensão, a dose foi 50 mg s.c., uma vez por semana.	Pacientes com psoríase em placa crônica, de intensidade moderada a grave (N =531; 202F/329M)

As características de base do estudo clínico pivotal estão descritas na Tabela 2:

Tabela 2. Características de base do estudo clínico pivotal GP15-302 (Fase III).

	Erelzi® (n=264)	Enbrel® (n=267)
Idade (anos), média ± DP	42,1 ± 12,29	42,7 ± 12,86
Sexo (n; %)		
Masculino	157; 59,5%	172; 64,4%
Feminino	107; 40,5%	95; 35,6%
Raça (n; %)*		
Caucasianos	263; 99,6%	264; 98,9%
Negros	1; 0,4%	0
Asiáticos	0	1; 0,4%
Peso corporal (n; %)		
< 90 kg	160; 60,6%	161; 60,3%
≥ 90 kg	104; 39,4%	106; 39,7%
Duração da doença (anos), média ±DP	17,6 ±11,3	17,8 ±11,9
Avaliação global do investigador (n; %)		
Leve	0	1 (0,4%)
Moderada	191; 72,3%	186 (69,7%)
Grave	73; 27,7%	80 (30,0%)
PASI, média ± DP	22,5 ± 8,9	22,5 ± 9,5
Presença de artrite psoriásica (n; %)	54; 20,5%	53; 19,9%
Tratamento sistêmico prévio (n; %)		
Nenhum	182 (68,9%)	184 (68,9%)
Qualquer	79 (29,9%)	81 (30,3%)
Anti-TNF	3 (1,1%)	2 (0,7%)
% da superfície corporal acometida, média ± DP	30,5 ± 13,8	30,9 ± 14,8

A Tabela 3 contém os resultados do estudo GP15-104, que demonstrou bioequivalência farmacocinética entre **Erelzi®** e Enbrel®:

Tabela 3. Resultados do estudo GP15-104.

	Variável farmacocinética	**Média geométrica dos mínimos quadrados**		**Razão e intervalo de confiança 90%**		
		Erelzi®	**Enbrel®**	**Estimativa**	**Inferior**	**Superior**
GP15-104	$C_{máx}$ (ng/mL)	3355,35	3243,17	1,03	0,98	1,09
	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng/h×mL)	619129,9412	674724,8468	0,92	0,88	0,95

Uma vez que os limites dos intervalos de confiança 90% das razões das médias geométricas dos mínimos quadrados das variáveis farmacocinéticas $C_{máx}$ e $AUC_{0\text{-}tlast}$ se situam dentro do intervalo de 0,8 a 1,25, os dois medicamentos são considerados bioequivalentes do ponto de vista farmacocinético.
O estudo GP15-302 foi realizado para demonstrar equivalência clínica entre **Erelzi®** e Enbrel® no tratamento de uma indicação aprovada para o produto comparador. A psoríase em placa foi escolhida como o modelo de avaliação por se tratar da indicação mais sensível para o etanercepte. Em outras palavras, essa indicação seria a mais provável de demonstrar uma diferença na eficácia ou segurança entre **Erelzi®** e Enbrel®, caso existisse.
O estudo GP15-302 consistiu de três períodos de tratamento (TP1, TP2 e extensão), como mostra a Figura 1. O objetivo deste delineamento complexo foi para assegurar a demonstração de segurança e eficácia após trocas entre os medicamentos.

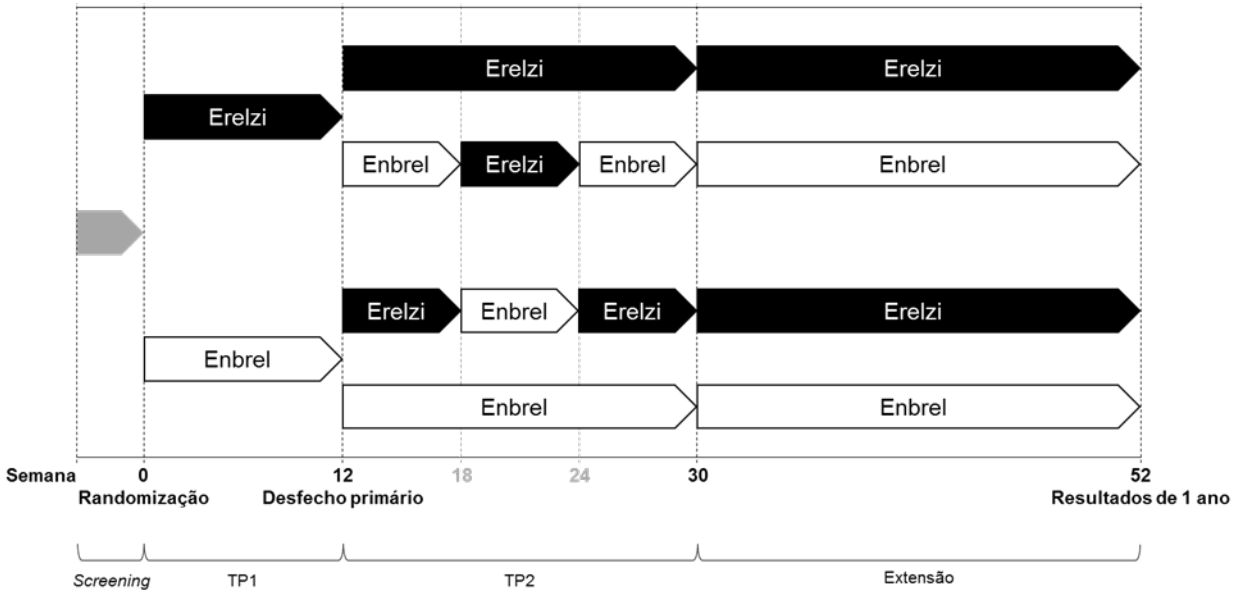


Figura 1. Delineamento do estudo GP15-302. TP1, período de tratamento 1; TP2, período de tratamento 2.

Após um período de screening, os pacientes elegíveis foram randomizados 1:1 para tratamento com **Erelzi®** ou Enbrel®, na dose de 50 mg s.c. duas vezes por semana durante 12 semanas (TP1). Os pacientes que atingissem pelo menos PASI 50 (redução do índice PASI – psoriasis area and severity index – de pelo menos 50%), foram incluídos no TP2, sendo randomizado novamente para permanecer no tratamento recebido no TP1 ou a alternar o tratamento a cada 6 semanas, até a 30ª Semana de tratamento. Então, iniciou-se o período de extensão, no qual foi mantido o último tratamento realizado até a 52ª Semana.
A análise de eficácia se baseou no índice PASI, tendo como variável primária a taxa de resposta PASI 75 (proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% no PASI) após 12 semanas de tratamento. A análise de segurança foi feita em cada um dos períodos de tratamento e incluiu avaliação de eventos adversos e imunogenicidade.

Resultados
531 pacientes foram randomizados no início do estudo durante o TP1. Ao término de 12 semanas, observou-se equivalência terapêutica entre **Erelzi®** e Enbrel®, uma vez que os IC95% se situavam entre os limites pré-estabelecidos de equivalência de ± 18% para a variável primária (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados do estudo GP-302 (variável primária de eficácia avaliada após 12 semanas)

	PASI 75	**Diferença (%)**	**IC95% (%)**
Erelzi® (N =239)	176 (73,4%)	-2,3	-9,85; 5,30

PASI 75, índice de resposta com redução de pelo menos 75% no PASI inicial.

Equivalência terapêutica também foi demonstrada para a variável secundária (variação percentual do PASI em 12 semanas de tratamento), que teve ± 15% de limites pré-estabelecidos de equivalência (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do estudo GP15-302 (variável secundária de eficácia avaliada após 12 semanas).

	DPASI (%)	**Diferença (%)**	**IC95% (%)**
Erelzi® (N =239)	-56,11	-0,64	-3,474; 2,204
Enbrel® (N =241)	-55,48		

DPASI, variação do índice de área e gravidade da psoríase (PASI); IC95%, intervalo de confiança 95%.

Como mostra a Figura 2, observou-se equivalência terapêutica (avaliada pelos índices PASI 50, PASI 75 e PASI 90) entre os pacientes que usaram somente **Erelzi®** vs. aqueles que usaram somente Enbrel® ao longo das 52 semanas. O mesmo se observou para os pacientes que usaram un único medicamento (**Erelzi®** ou Enbrel®) vs. aqueles que alternaram tratamentos ao longo do estudo (Figura 3).

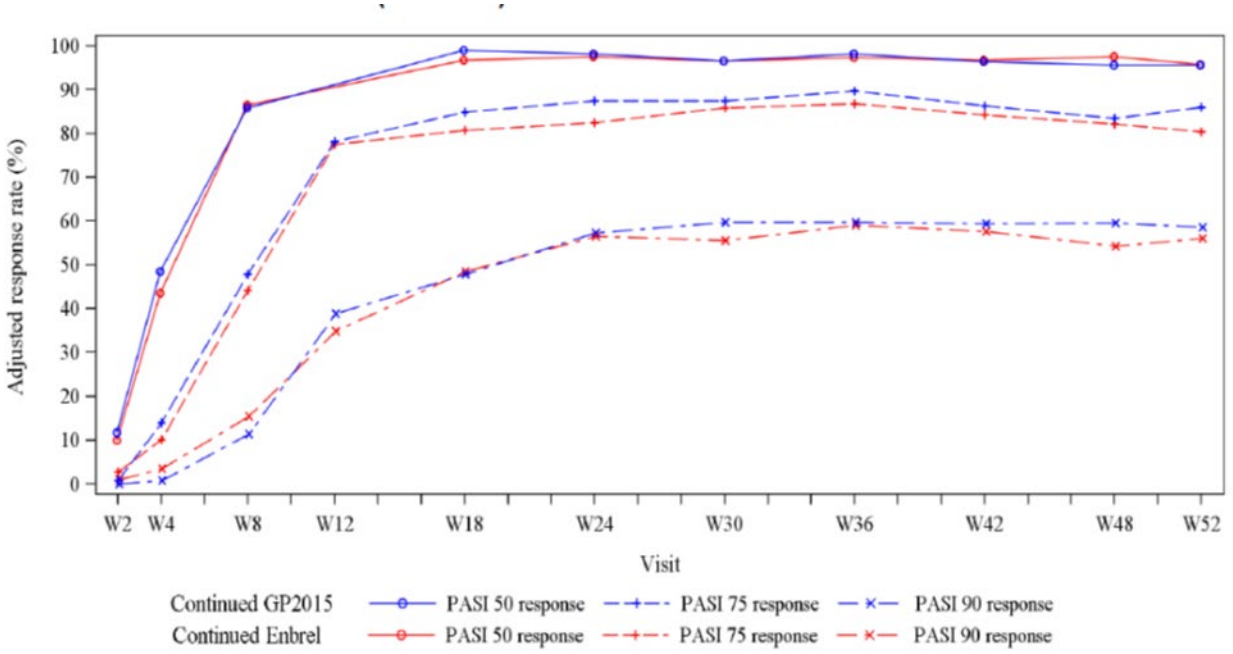


Figura 2. Taxas de resposta (PASI 50, PASI 75 e PASI 90) nos pacientes tratados exclusivamente com **Erelzi®** (Continued GP2015, em azul) ou exclusivamente com Enbrel® (Continued Enbrel®, em vermelho).

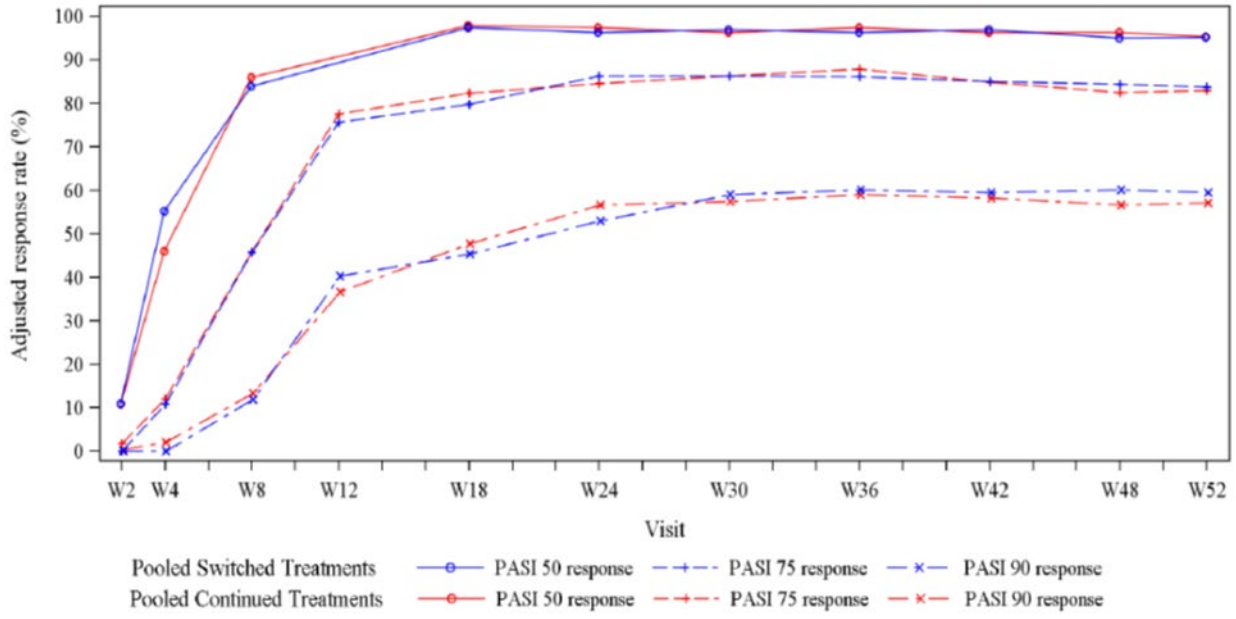


Figura 3. Taxas de resposta (PASI 50, PASI 75 e PASI 90) nos pacientes tratados com medicamentos alternados (Pooled Switched Treatmends, em azul) ou com um único medicamento (Pooled Continued Treatments, em vermelho)

A incidência de eventos adversos emergentes com relação causal suspeita com os medicamentos do estudo foi semelhante nos dois grupos de tratamento contínuo (9,3% com **Erelzi®** vs. 7,7% com Enbrel®). Também não se observou diferença na incidência de eventos adversos quando os pacientes foram agrupados em tratamento com um único medicamento (8,5%) ou tratamentos alternados (7,0%). A incidência de eventos adversos graves foi igual nos dois grupos de tratamento contínuo (2,1% em cada grupo). Reações no local de aplicação, leves em sua maioria, foram numericamente mais frequentes nos pacientes tratados com Enbrel® (14,2%) em comparação com **Erelzi®** (4,9%) no TP1. No TP2, a incidência das reações no local de aplicação foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Durante o TP1, 5/267 pacientes (1,9%) tratados com Enbrel® desenvolveram anticorpos anti-etanercepte, os quais não eram neutralizantes, enquanto nenhum paciente tratado com **Erelzi®** apresentou anticorpos. No TP2 e no período de extensão, nenhum paciente desenvolveu anticorpo anti-etanercepte.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades 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 CH_2 e CH_3, mas não possui a região CH_1 da IgG1.

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

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

Mecanismo de ação

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

O etanercepte inibe a ligação do TNF (TNFα) e da linfotoxina-alfa [LTα] (TNFβ) 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.

Propriedades Farmacocinéticas

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.h/mL.

A proporcionalidade à dose ainda não foi avaliada formalmente, mas não há saturação aparente do processo de depuração ao longo do intervalo de doses.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração subcutânea é de 13,9 ± 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.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

Erelzi® (50 mg) écontraindicado para menores de 8 anos de idade e para crianças e adolescentes que pesem menos que 62,5 Kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções: Foram relatadas infecções graves, incluindo septicemia e tuberculose com o uso de etanercepte (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Algumas dessas infecções foram fatais. Essas infecções foram devido a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Os pacientes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com 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 anacinra: A administração concomitante de etanercepte e anacinra foi associada a um risco aumentado de infecções graves e neutropenia. Essa combinação não demonstrou aumento no benefício clínico, portanto esse uso não é recomendado (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Tratamento concomitante com abatacepte: Nos estudos clínicos, a administração concomitante da terapia com o abatacepte e o 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 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 etanercepte em pacientes para o tratamento da hepatite alcoólica não é recomendado. Médicos devem ter cuidado quando o 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 (vide 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, tem sido 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 imunossupressores concomitantemente.
Com base no que se sabe atualmente, não se pode excluir um possível risco de desenvolvimento de linfomas ou outras doenças malignas sólidas ou hematopoiéticas em pacientes tratados com um antagonista do TNF.

Cânceres de pele: Foi relatado câncer de pele melanoma e não melanoma (CPNM) em pacientes tratados com antagonistas do TNF incluindo o 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 etanercepte e que tenham história pregressa de discrasias sanguíneas. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar aconselhamento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções (por ex.: febre persistente, dor de garganta, hematomas, sangramento, palidez) durante o tratamento com etanercepte. Esses pacientes devem ser avaliados com urgência, inclusive com a realização de hemograma completo; se as discrasias sanguíneas forem confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Formação de autoanticorpos: O tratamento com 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 raros de polineurapatias desmielinizantes periféricas (incluindo a síndrome de Guillain-Barré). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, ao prescrever terapia com etanercepte a pacientes com doença desmielinizante pré-existente ou de início recente ou àqueles pacientes considerados como tendo um risco aumentado de desenvolver distúrbios desmielinizantes.

Insuficiência cardíaca congestiva: Houve relatos pós-comercialização de piora da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que receberam etanercepte. Há relatos raros (< 0,1%) de ICC, incluindo ICC em pacientes sem ETANERCEPTE doença cardiovascular pré-existente conhecida. Alguns destes pacientes 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 etanercepte em pacientes que também sofrem de ICC.

Infecções: Os pacientes devem ser avaliados para infecções antes, durante e depois do tratamento com 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 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 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 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 infecção por 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.
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 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.

Fertilidade, gravidez e lactação
Os efeitos do etanercepte sobre os desfechos na gravidez foram investigados em dois estudos de coorte observacionais. Um registro sobre gravidez comparou as taxas de defeitos congênitos maiores em recém-nascidos vivos de mães com doenças reumáticas ou psoríase expostas a etanercepte no primeiro trimestre (n=319) versus às não expostas a etanercepte durante a gravidez (n=144). O odds ratio ajustado e completo dos defeitos congênitos maiores foi de 2,77 (IC 95% 1,04-7,35) e, quando removidos os distúrbios genéticos e cromossômicos conhecidos, a razão foi de 2,49 (IC 95% 0,92-6,68). Os dados não mostraram aumento da taxa de malformações menores e nenhum padrão de malformações maiores ou menores. Além disso, não houve aumento nas taxas de déficit de crescimento intrauterino ou pós-natal ou atraso no desenvolvimento pós-natal. Em um segundo estudo de registro multicêntrico observacional comparando o risco de desfechos adversos da gravidez em mulheres expostas ao etanercepte (n = 522) àquelas expostas a medicamentos não biológicos (n = 3508), não foi observado risco aumentado de defeitos congênitos maiores (odds ratio ajustado 0,96, IC 95% 0,58-1,60). Este estudo também não mostrou risco aumentado de defeitos congênitos menores, nascimento prematuro, natimortos ou infecções no primeiro ano de vida para bebês nascidos de mulheres expostas ao etanercepte durante a gravidez. O etanercepte deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais à mãe superarem os riscos potenciais ao feto.
O etanercepte atravessa a placenta e foi detectado no soro de crianças nascidas de pacientes tratadas com 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 etanercepte da mãe, geralmente não é recomendada.

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

Lactação:
Em ratas lactantes, após administração subcutânea, o etanercepte foi excretado no leite e detectado no soro dos filhotes. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercepte foi detectado em níveis baixos no leite humano. O etanercepte pode ser considerado para uso durante a amamentação levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.
Embora se espere que a exposição sistêmica em uma criança amamentada seja baixa porque o etanercepte é amplamente degradado no trato gastrointestinal, dados limitados sobre a exposição sistêmica no bebê lactente estão disponíveis. Portanto, a administração de vacinas vivas (p. ex., BCG) a um bebê lactente quando a mãe estiver recebendo etanercepte poderia ser considerada 16 semanas após a interrupção da amamentação (ou em um momento anterior se os níveis séricos de etanercepte no bebê forem indetectáveis).

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tratamento concomitante com anacinra: Foi observado que pacientes tratados com etanercepte e anacinra 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 por placebo em pacientes recebendo terapia de base com metotrexato, observou-se que os pacientes tratados com etanercepte e anacinra tinham uma taxa maior de infecções sérias e neutropenia do que os pacientes tratados apenas com etanercepte (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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 graves. Essa combinação ainda não demonstrou maior benefício clínico; o uso não é recomendado (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tratamento concomitante com sulfassalazina: Em um estudo clínico com pacientes que tinham recebido doses estabelecidas de sulfassalazina, para os quais etanercepte foi acrescentado, observou-se neste grupo diminuição estatisticamente significante 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 (de 2 °C a 8 °C). Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.
Não congelar.
Manter na embalagem até o final do uso.
Manter a seringa e a caneta preenchida na embalagem original para proteger da luz.

Após retirar a seringa da geladeira, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Erelzi® na seringa atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se a utilização imediata após esse período.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Erelzi® é uma solução injetável límpida e incolor a levemente amarelada. Na caneta preenchida, a solução pode ser visualizada pela janela de visualização.

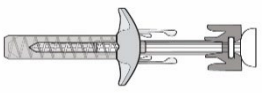
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso subcutâneo.

Instruções para a utilização de Erelzi® solução injetável em seringa preenchida

Leia as instruções ATÉ O FIM ANTES de utilizar o medicamento. É importante que o paciente não tente injetar-se até que tenha sido treinado pelo médico, enfermeiro ou farmacêutico. A embalagem contém **Erelzi®** em seringas preenchidas individualmente seladas em um blíster de plástico.

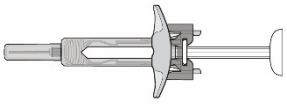
NÃO USE



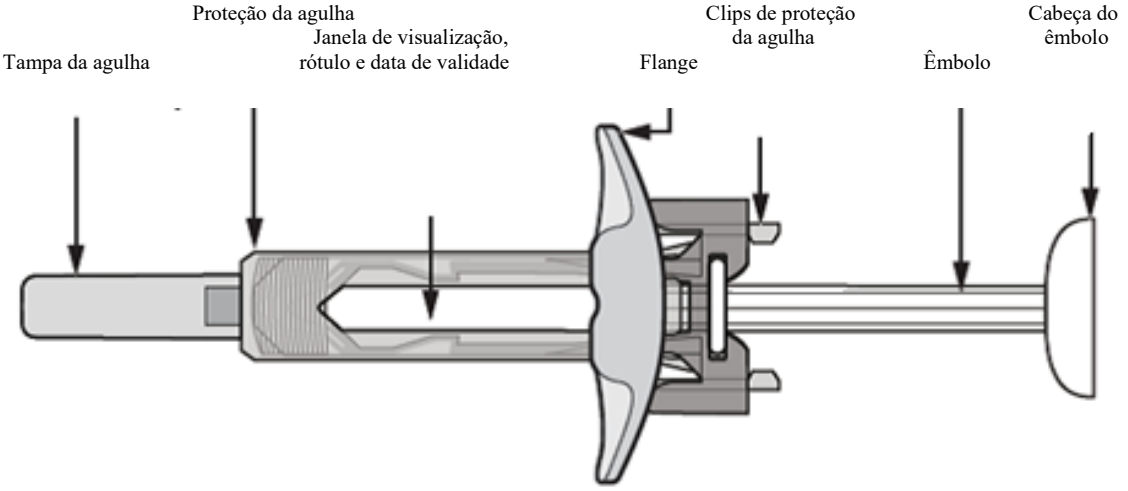
Nesta configuração, a proteção da agulha está ATIVADA – NÃO USE a seringa preenchida

PRONTA PARA USAR

Nesta configuração, a proteção da agulha NÃO ESTÁ ATIVADA e a seringa preenchida está pronta para ser usada



A seringa preenchida de Erelzi® com proteção da agulha e flange adicional



Após o medicamento ser injetado, a proteção da agulha será ativada para cobrir a agulha. Isso tem o objetivo de ajudar na proteção dos profissionais de saúde, dos pacientes que autoinjetam medicamentos prescritos pelo médico e das pessoas que ajudam pacientes a se autoinjetarem, contra lesões acidentais com a agulha.

O que mais é necessário para a injeção:

- Lenço com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Recipiente para objetos perfurocortantes.

Informações importantes de segurança

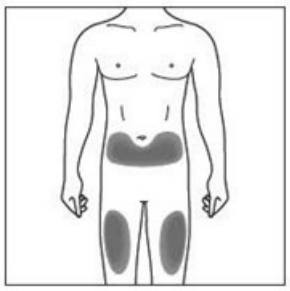
Cuidado: Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

1. Não abra a embalagem externa selada até que você esteja pronto para usar este medicamento.
2. Não utilize este medicamento se o selo do blíster estiver quebrado, pois a sua utilização pode não ser segura.
3. Não agite a seringa.
4. Nunca deixe a seringa onde outros possam mexer com ela.
5. A seringa preenchida tem uma Proteção de agulha que será ativada para cobrir a agulha depois que a injeção tiver terminado. A Proteção da agulha ajuda a evitar lesões acidentais com a agulha em qualquer pessoa que manuseie a seringa preenchida. Tenha cuidado para não tocar nos clips de proteção da agulha antes de usar a seringa. Se eles forem tocados, a proteção da agulha pode ser ativada cedo demais.
6. Não retire a tampa da agulha até pouco antes da administração da injeção.
7. A seringa não pode ser reutilizada. Descarte a seringa usada imediatamente após o uso, em um recipiente para objetos perfurocortantes.
8. Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.

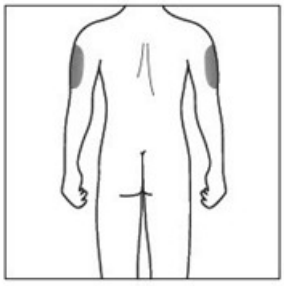
Conservação da seringa preenchida de Erelzi®

1. Conserve este medicamento em sua embalagem externa para protegê-lo da luz. Conserve na geladeira entre 2°C e 8°C. NÃO CONGELE.
2. Lembre-se de retirar o blíster da geladeira e permita que atinja a temperatura ambiente antes de preparar a injeção (15 - 30 minutos).
3. Não utilize a seringa após o prazo de validade que está impresso na embalagem externa ou no rótulo da seringa após a palavra “Val.”.

O local da injeção



- O local da injeção é o lugar do corpo onde a seringa preenchida será aplicada.
- O local recomendado é a frente das coxas. Também se pode administrar na parte inferior do abdome, **com exceção** da área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Escolha um local diferente cada vez que administrar uma injeção em si mesmo.
- Não injete em áreas onde a pele está sensível, ferida, avermelhada, descamando ou endurecida. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.
  Se você tem psoríase, NÃO deve injetar diretamente nas lesões ou placas de pele elevadas, espessas, avermelhadas ou com descamação ou lesões (“lesões da psoríase”)

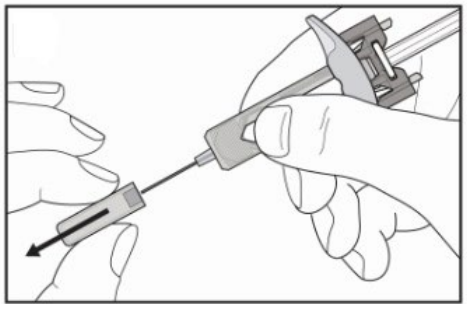


Se um cuidador administrar a injeção, esta poderá também ser administrada na parte externa dos braços.

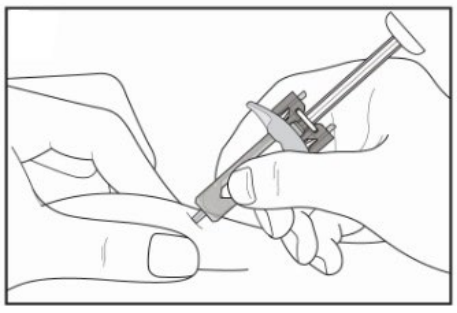
Preparo da seringa preenchida de Erelzi®

1. Retire o blíster da geladeira e mantenha-o **fechado** durante cerca de 15 - 30 minutos, para que atinja a temperatura ambiente.
2. Quando estiver preparado para utilizar a seringa, abra o blíster e lave cuidadosamente as mãos com água e sabão.
3. Limpe o local da injeção com um lenço embebido em álcool.
4. Retire a seringa do blíster.
5. Inspecione a seringa. O líquido deve ser límpido ou levemente opalescente, incolor ou ligeiramente amarelado, e pode conter pequenas partículas brancas ou quase transparentes de proteína. Essa aparência é normal para o **Erelzi®**. NÃO UTILIZE se o líquido estiver turvo, descolorido ou apresentar grandes flocos, agregados ou partículas coloridas. NÃO UTILIZE se a seringa estiver quebrada ou se a proteção da agulha estiver ativada. Em todos esses casos, devolva a embalagem completa à farmácia.

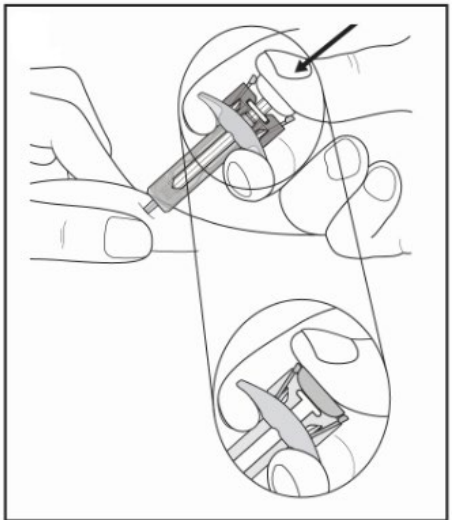
Como utilizar a seringa preenchida de Erelzi®



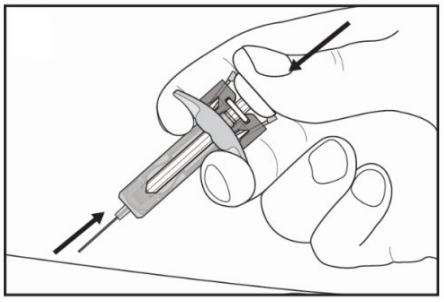
Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa. Descarte a tampa da agulha. Poderá haver uma pequena gota de líquido na extremidade da agulha. Isso é normal.



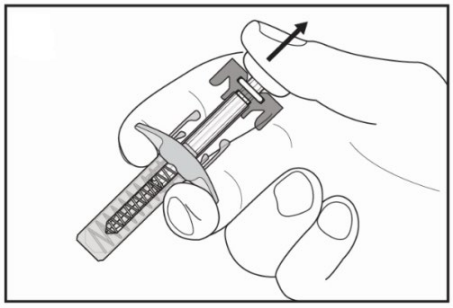
Aperte suavemente a pele no local da injeção e insira a agulha, como mostrado. Empurre a agulha até o final, de forma a garantir que o medicamento possa ser totalmente administrado.



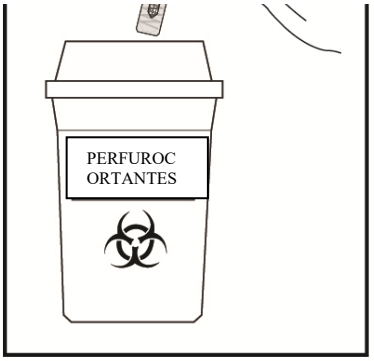
Segure o flange da seringa como mostrado. Pressione o êmbolo lentamente, até o final, até que a cabeça do êmbolo esteja entre os clips de proteção da agulha.
Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto segura a seringa na posição em que se encontra durante 5 segundos.



Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto retira cuidadosamente a seringa do local da injeção.



Libere lentamente o êmbolo, permitindo que a proteção da agulha cubra automaticamente a agulha exposta.
Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Uma bola de algodão ou gaze pode ser pressionada no local da injeção e mantida durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode-se cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.



Instruções para descarte
Descarte a seringa em um recipiente para objetos perfurocortantes (fechado, resistente a perfurações). Para proteger sua saúde e segurança, e a dos outros, as seringas usadas **nunca devem** ser reutilizadas.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que conheça bem o Erelzi®.

Instruções para utilização da caneta preenchida para administrar Erelzi®

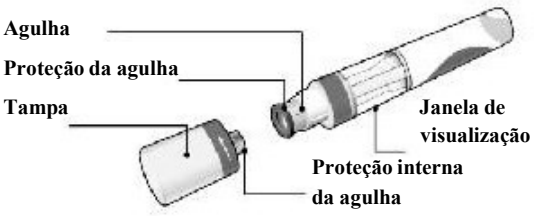
Caneta preenchida de Erelzi® 50 mg

Leia estas instruções ATÉ O FIM antes de injetar.

Estas instruções são para ajudá-lo a injetar corretamente usando a caneta preenchida de **Erelzi®**.

É importante que o paciente não tente injetar-se até que tenha sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

A caneta preenchida de Erelzi®:



,

Caneta preenchida de **Erelzi®** com a tampa retirada. **Não** retire a tampa até estar pronto para injetar.

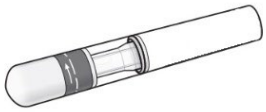
Conserve a caneta na embalagem em **geladeira** entre 2 °C e 8 °C e **fora do alcance das crianças**.

- **Não congele** a caneta.
- **Não agite** a caneta.
- Não utilize a caneta se esta tiver **caído** sem a tampa.

Para uma injeção mais confortável, retire a caneta da geladeira **15 - 30 minutos antes da injeção** para permitir que atinja a temperatura ambiente.

O que é necessário para a injeção:

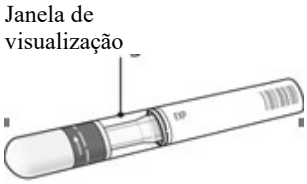
Incluído na embalagem:
Uma caneta preenchida de **Erelzi**® nova e não utilizada



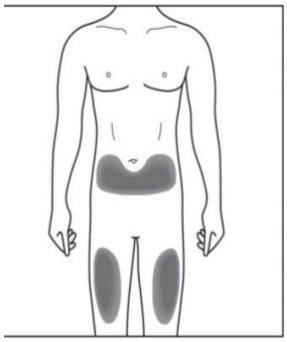
Não incluído na embalagem:

- Lenço com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Recipiente para objetos perfurocortantes

Antes da injeção:

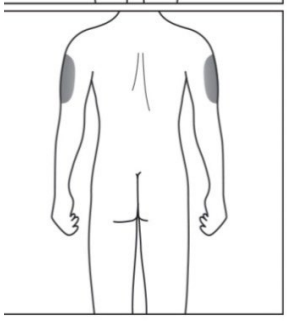


1. Verificações importantes de segurança antes de injetar: A solução deve ser límpida ou levemente opalescente, incolor ou levemente amarelada, podendo conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Essa aparência é normal para o **Erelzi**®.
Não utilize se o líquido estiver turvo, descolorido ou apresentar grandes flocos, agregados ou partículas coloridas.
Não utilize a caneta se o prazo de validade tiver terminado. Não utilize se o **selo de segurança** estiver quebrado.
Entre em contato com seu farmacêutico se a caneta falhar em alguma destas verificações.



2a. Escolha o local da injeção:

- O local recomendado é a frente das coxas. Também se pode administrar na parte inferior do abdome, mas **não** na área de 5 centímetros em volta do umbigo.
- Escolha um local diferente cada vez que administrar uma injeção em si mesmo.
- Não injete em áreas onde a pele está sensível, ferida, vermelha, descamando ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias. Se você tem psoríase, NÃO deve injetar diretamente nas lesões ou placas de pele elevadas, espessas, avermelhadas ou com descamação ou lesões (“lesões da psoríase”).



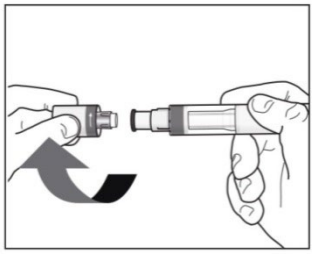
2b. Apenas para cuidadores e profissionais de saúde:

- Se um **cuidador** ou **profissional de saúde** administrar a injeção, esta poderá também ser administrada na parte externa dos braços.

3. Limpe o local da injeção:

- Lave as mãos com sabão e água quente.
- Usando um movimento circular, limpe o local da injeção com o toalhete embebido em álcool. Deixe secar antes de injetar.
- Não toque na área limpa antes da injeção.

Injeção:

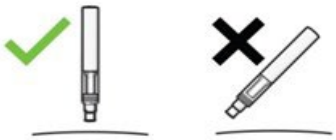


4. Retire a tampa:

- Retire a tampa apenas quando estiver pronto para usar a caneta.
- Gire a tampa na direção das setas.
- Descarte a tampa. **Não tente recolocar a tampa.**
- Use a caneta no período de 5 minutos após a remoção da tampa.

5. Segure a caneta:

• Segure a caneta a 90 graus em relação ao local de injeção limpo.



Correto **Incorreto**

VOCÊ DEVE LER ISTO ANTES DA INJEÇÃO.

Durante a injeção, você ouvirá 2 cliques altos.
O primeiro clique indica que a injeção começou. Alguns segundos depois, um segundo clique indicará que a injeção está quase terminando.
Você deve continuar a segurar a caneta com firmeza contra a pele até ver um indicador verde preencher a janela e parar de se mover.

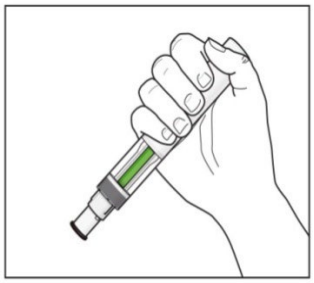
6. Início da injeção:

- Pressione a caneta com firmeza contra a pele para iniciar a injeção.
- O **primeiro clique** indica que a injeção começou.
- **Continue a segurar** a caneta com firmeza contra a pele.
- O **indicador verde** mostra o progresso da injeção.

7. Finalização da injeção:

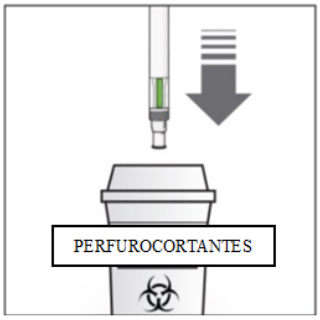
- Escute o **segundo clique**. Ele indica que a injeção está **quase** terminando.
- Verifique se o **indicador verde** preenche a janela e se parou de se mover.
- A caneta pode agora ser retirada.

Após a injeção:



8. Verifique se o indicador verde preenche a janela:

- Isso indica que o medicamento foi administrado. Entre em contato com o médico se o indicador verde não ficar visível.
- Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Uma bola de algodão ou gaze pode ser pressionada no local da injeção e mantida durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode-se cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.



9. Descarte a caneta preenchida de Erelzi®:

- Descarte a caneta em um recipiente para objetos perfurocortantes (isto é, um recipiente fechado e resistente a perfurações, ou similar).
- Nunca tente reutilizar a caneta.

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que conheça bem o Erelzi®.

POSOLOGIA

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatoide: A dose recomendada para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 50 mg de **Erelzi®** por semana, administrada uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg).

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com **artrite psoriásica**, **espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica**: A dose recomendada para pacientes adultos é de 50 mg de **Erelzi®** por semana, administrada uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg).
O uso de metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com **Erelzi®** 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 pacientes que não respondem neste período de tempo.

Pacientes adultos com psoríase em placas: A dose de **Erelzi®** é de 50 mg uma vez por semana (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg). 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 – PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**). O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. No uso intermitente, os ciclos de tratamento subsequentes ao ciclo inicial devem usar dose de 50 mg uma vez por semana.
Na indicação de retratamento, a dose deve ser de 50 mg uma vez por semana.

Utilização em crianças e adolescentes
A dose e a frequência de administração adequadas para crianças ou adolescentes dependem do peso corporal e da doença. O seu médico determinará a dose correta para a criança e prescreverá a dosagem apropriada de etanercepte.
Erelzi® só está disponível como uma seringa preenchida e caneta preenchida de 50 mg. Assim, não é possível administrar **Erelzi®** a pacientes pediátricos que necessitam menos que uma dose completa de 50 mg. Pacientes pediátricos que necessiam de doses diferentes que uma dose completa de 50 mg não devem ser tratados com **Erelzi®**. Se uma dose alternativa for necessária, outros produtos com etanercepte que ofereçam esta opção devem ser usados. A dose de etanercepte se baseia no peso corporal nos pacientes pediátricos. Pacientes pesando 62,5 kg ou mais podem usar uma dose fixa por meio de seringa preenchida ou caneta preenchida. Crianças a partir de 8 anos de idade podem ser elegíveis ao uso de **Erelzi®** de acordo com orientação médica individualizada, levando-se em conta peso, gravidade da doença e condição clínica.
Erelzi® está disponível APENAS para tratamento de crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 62,5 kg.
A segurança e eficácia de **Erelzi®** em crianças com menos de 4 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com **Erelzi®** em crianças. O uso concomitante de metotrexato e doses mais altas de **Erelzi®** não foram estudados em pacientes pediátricos. O etanercepte não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Psoríase em placas pediátrica - Uso em pacientes pediátricos (≥ 8 e < 18 anos): A dose recomendada para pacientes pediátricos é de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana durante um período máximo de 24 semanas.
O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. Pacientes com 62,5 kg ou mais podem receber dose fixa utilizando as apresentações de **Erelzi®** em seringa preenchida ou caneta preenchida. Crianças a partir de 8 anos de idade podem ser

elegíveis ao uso de **Erelzi®** de acordo com orientação médica individualizada, levando-se em conta peso, gravidade da doença e condição clínica. Se o retratamento for indicado, as referidas orientações sobre a duração do tratamento devem ser seguidas. A dose deve ser de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) uma vez por semana.
O seu médico fornecerá instruções detalhadas para preparação e medição da dose adequada.
Idosos (≥ 65 anos): Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose.

Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose.

Uso pediátrico: Erelzi® não foi estudado em crianças com menos de 2 anos de idade (vide item **1. INDICAÇÃO**). Para informações de segurança pediátrica específicas com relação a doenças malignas, vacinações e doença inflamatória intestinal, vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Doses esquecidas

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

- Reações no local da administração: Em estudos clínicos controlados, os pacientes tratados com etanercepte apresentaram incidência significantemente maior de reações no local da administração (eritema e/ou prurido, dor ou inchaço) do que os que receberam placebo. A frequência de reações no local da administração foi maior no primeiro mês, diminuindo posteriormente. Em estudos clínicos, estas reações são geralmente transitórias e com duração média de 4 dias. Alguns pacientes que apresentaram reações no local da injeção também apresentaram reações no local de injeções anteriores.
Na experiência pós-comercialização, também foram observados sangramentos e hematomas no local da administração do tratamento com 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 zóster), 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 graves (fatais, que resultaram em risco de vida ou que necessitaram de hospitalização ou antibioticoterapia intravenosa) e não graves foram semelhantes para os grupos tratados com 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**).

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

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito comum ≥ 1/10**	**Comum ≥ 1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100**	**Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000**	**Muito rara < 1/10.000**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)**
Infecções e infestações	Infecção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele)		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepse e infecção parasitária)	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecção fúngica invasiva, bacteriana, micobacteriana atípica, viral e por *Legionella*) (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)		Reativação da hepatite B*, *listeria**
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)			Câncer de pele não melanoma (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)	Melanoma maligno (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), linfoma*, leucemia*		Carcinoma de célula de Merkel (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), Sarcoma de Kaposi
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 (incluindo vasculite ANCA positiva)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo broncoespasmo), sarcoidose		Piora dos sintomas da dermatomiosite
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia*			Eventos desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite óptica e mielite transversa (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), eventos desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, polineuropatia desmielinizante e neuropatia motora multifocal* (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), convulsão		
Distúrbios Visuais			Uveíte, esclerite			

Distúrbios cardíacos			Piora da insuficiência cardíaca congestiva	Novo início de insuficiência cardíaca congestiva		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo fibrose pulmonar e pneumonite)		
Distúrbios gastrointestinais			Doença inflamatória intestinal*			
Distúrbios hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (vide item **Enzimas hepáticas elevadas** acima)	Hepatite autoimune		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido, (rash)	Angiodema, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos), urticária, erupção psoriásica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme*, reações liquenoides.	Necrólise epidérmica tóxica*	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo				Lúpus eritematoso cutâneo*, lúpus eritematoso cutâneo subagudo*, síndrome do tipo lúpus		
Distúrbios renais e urinários				Glomerulonefrite		
Distúrbios gerais e condições locais de administração	Reações no local de aplicação (incluindo sangramento, hematoma, eritema, coceira, dor e inchaço)	Pirexia				

*Reações identificadas pós-comercialização

População Pediátrica

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

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/m^2 foram administradas a voluntários saudáveis sem evidências de toxicidade dose-limitante. O nível de dose mais elevado avaliado em pacientes com artrite reumatoide foi uma dose de ataque, por via intravenosa, de 32 mg/m^2, seguida de doses de 16 mg/m^2 (~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

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

USO SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0047.0629

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2026.

Produzido por:
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Langkampfen - Áustria

Importado e Registrado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16

SAC
0800 4009192

SANDOZ

Histórico de Alteração da Bula – Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/07/2026	APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS02	50mg/mL solução injetável
30/04/2026	0420573/26-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/04/2026	0420573/26-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/04/2026	DIZERES LEGAIS	VPS01	50mg/mL solução injetável