

Nepexto®
(etanercepte)
Mylan Laboratórios Ltda.
solução injetável
50 mg/1,0 ml
25 mg/0,5 ml

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nepexto®

etanercepte

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo:

- 4 seringas preenchidas com solução injetável contendo 25 mg de etanercepte + 4 agulhas + 4 lenços umedecidos com álcool.
- 4 seringas preenchidas com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte + 4 agulhas + 4 lenços umedecidos com álcool.
- 4 seringas preenchidas em canetas aplicadoras plásticas com solução injetável contendo 50 mg de etanercepte + 4 lenços umedecidos com álcool.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 0,5 ml de **Nepexto®** contém 25 mg de etanercepte (25 mg/0,5 ml).

Cada seringa preenchida de 1 ml de **Nepexto®** contém 50 mg de etanercepte (50 mg/ml).

Cada seringa preenchida de 1 ml em caneta aplicadora plástica de **Nepexto®** contém 50 mg de etanercepte (50 mg/ml).

Excipientes: glicina, citrato de sódio di-hidratado, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, sacarose, cloreto de sódio, água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Não contém conservante.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

• Artrite reumatoide

Nepexto® (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.

Nepexto® pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia.

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

• Artrite psoriásica

Nepexto® é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica.

• Espondilite anquilosante

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

• Espondiloartrite axial não radiográfica

Nepexto® 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.

• **Psoríase em placas**

Nepexto® 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.

• **Psoríase em placas pediátrica**

Nepexto® 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nepexto® é um produto biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o **Nepexto®** e o **Enbrel PFS®**.

- Resultados de eficácia do produto biológico comparador (Enbrel PFS®)

Pacientes adultos com artrite reumatoide

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

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

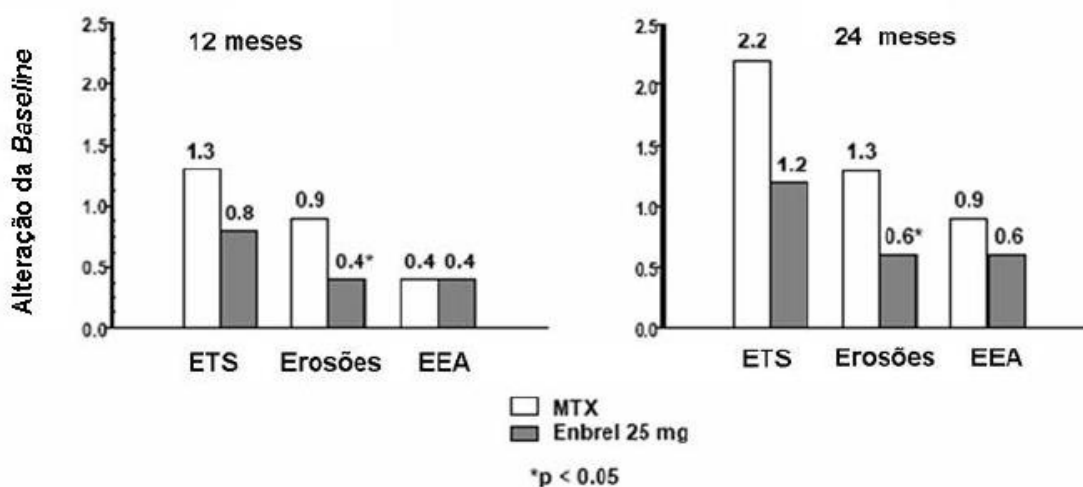
Cerca de 15% dos indivíduos que receberam etanercepte atingiram uma resposta ACR 70, no mês 3 e no mês 6, em comparação com menos de 5% dos indivíduos que receberam placebo. Entre os pacientes que receberam tratamento com etanercepte, as respostas clínicas surgiram geralmente dentro de 1 a 2 semanas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

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

A eficácia de etanercepte foi comparada ao metotrexato em um segundo estudo randomizado, controlado, com avaliações radiográficas cegas como desfecho primário em 632 pacientes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração), que nunca tinham recebido tratamento com metotrexato. Doses de 10 mg ou 25 mg de etanercepte foram administradas por via subcutânea duas vezes por semana durante um período máximo de 24 meses. As doses de metotrexato foram escalonadas a partir de 7,5 mg/semana até um máximo de 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do estudo e mantida até um máximo de 24 meses. A melhora clínica, incluindo início da ação do etanercepte 25 mg em 2 semanas, foi semelhante ao observado nos estudos anteriores, e foi mantida durante um período máximo de 24 meses. No início do estudo, os pacientes tinham um grau de incapacidade moderado, com média de pontuação de 1,4 a 1,5 no HAQ. O tratamento com etanercepte 25 mg resultou numa 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 (TSS) e seus componentes, o grau de erosão e o estreitamento do espaço articular (EEA). Foram analisadas radiografias das mãos / punhos e pés no início do estudo, em 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de etanercepte apresentou consistentemente menor efeito sobre danos estruturais do que a dose de 25 mg. Etanercepte 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato no grau de erosão para 12 e 24 meses. As diferenças entre metotrexato e etanercepte 25 mg no TSS e no EEA não foram estatisticamente significativas. Os resultados são mostrados na figura abaixo.

PROGRESSÃO RADIOGRÁFICA: COMPARAÇÃO ENTRE ETANERCEPTE 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 etanercepte (25 mg duas vezes por semana), somente com metotrexato (7,5 a 20 mg semanalmente, mediana de 20 mg) e com a

associação de etanercepte e metotrexato iniciados concomitantemente foram comparados a 682 pacientes adultos com artrite reumatoide ativa de 6 meses a 20 anos de duração (mediana de 5 anos) que tiveram pelo menos uma resposta satisfatória à DMARD, com exceção ao metotrexato.

Pacientes do grupo tratado com a associação de etanercepte e metotrexato tiveram respostas significativamente maiores de ACR 20, ACR 50 E ACR 70 e melhoria nas pontuações DAS E HAQ nas semanas 24 e 52 comparados aos pacientes dos grupos que receberam etanercepte isolado ou metotrexato isolado (resultados apresentados na tabela abaixo). A associação de etanercepte com metotrexato também apresentou vantagens em relação à monoterapia com etanercepte e à monoterapia com metotrexato após 24 meses.

A progressão radiográfica em 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com etanercepte que no grupo tratado com metotrexato, enquanto que o grupo que recebeu a associação foi significativamente melhor na desaceleração da progressão radiográfica que os grupos em monoterapia. Vantagens significativas para o uso de etanercepte em associação ao metotrexato em comparação ao uso isolado de etanercepte e ao uso isolado de metotrexato também foram observadas após 24 meses. Do mesmo modo, também foram observadas vantagens significativas para etanercepte em monoterapia comparativamente a metotrexato em monoterapia após 24 meses.

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

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

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

Pacientes adultos com artrite psoriásica:

A eficácia de etanercepte foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 205 pacientes com artrite psoriásica. Os pacientes tinham entre 18 e 70 anos de idade e eram portadores de artrite psoriásica ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações doloridas) em pelo menos umas das seguintes formas: (1) envolvimento interfalangiano distal (EID); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriásica assimétrica; ou (5) espondilite anquilosante.

Os pacientes também tinham psoríase em placa com lesão ≥ 2 cm de diâmetro. Tinham sido tratados com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticoesteroides (24%). Os pacientes que estavam em uso de metotrexato no momento (estável por ≥ 2 meses) poderiam continuar recebendo uma dose estável de 25mg/semana de metotrexato. Doses de 25 mg de etanercepte (baseado em estudos de dose em pacientes com artrite reumatoide) ou placebo foram administrados por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses. No fim do estudo duplo-cego, os pacientes passaram para um estudo aberto, de longo prazo de duração total de até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas em porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta de ACR 20, 50, 70 e porcentagens com melhoria no Critério de Resposta de Artrite Psoriásica (PsARC).

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

A qualidade de vida em 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 etanercepte, comparativamente com o placebo ($p < 0,001$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica

Estudo 1

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

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

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

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

* Alguns pacientes não forneceram os dados completos para cada endpoint

** 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 etanercepte e placebo

Na semana 12, houve uma melhora significativa estatisticamente na pontuação (Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá) para articulação sacro-ilíaca medida pela ressonância magnética para pacientes tratados com etanercepte. A variação média ajustada a partir da linha de base foi de 3.8 para pacientes tratados com etanercepte (n=95) *versus* 0.8 para pacientes tratados com placebo (n=105) $p < 0.001$.

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

As respostas clínicas entre pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica que receberam etanercepte 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.

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 etanercepte nos pacientes com psoríase em placas foram avaliadas em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. A avaliação final primária de eficácia nos três estudos foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que atingiu o PASI 75 (ou seja, pelo menos uma melhora de 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase [PASI] em relação ao basal) em 12 semanas.

O Estudo 1 foi um estudo de fase 2 em pacientes com psoríase em placas ativa, mas clinicamente estável, envolvendo $\geq 10\%$ da área de superfície corpórea e com ≥ 18 anos de idade. Cento e doze (112) pacientes foram randomizados para receber uma dose de 25 mg de etanercepte ($n=57$) ou placebo ($n=55$) duas vezes por semana por 24 semanas.

O Estudo 2 foi um estudo de fase 3 e avaliou 652 pacientes com psoríase crônica em placas utilizando os mesmos critérios de inclusão do Estudo 1 com a adição de um PASI mínimo de 10 na seleção. Etanercepte foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana por 6 meses consecutivos. Durante as 12 primeiras semanas do período de tratamento duplo-cego, os pacientes receberam placebo ou uma das três doses de etanercepte acima mencionadas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes do grupo placebo iniciaram o tratamento com etanercepte em regime cego (25 mg duas vezes por semana); os pacientes nos grupos de tratamento ativo continuaram até a semana 24 na dose para a qual foram originalmente randomizados.

O Estudo 3 foi um estudo de fase 3 e avaliou 583 pacientes e utilizou os mesmos critérios de inclusão do Estudo 2. Os pacientes desse estudo receberam uma dose de 25 mg ou 50 mg de etanercepte ou placebo duas vezes por semana por 12 semanas e, em seguida, todos receberam etanercepte 25 mg em regime aberto duas vezes por semana por mais 24 semanas.

No Estudo 1, o grupo tratado com etanercepte apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes com resposta PASI 75 na Semana 12 (30%) em comparação ao grupo placebo (2%) ($p < 0,0001$). Em 24 semanas, 56% dos pacientes do grupo etanercepte haviam atingido PASI 75 em comparação a 5% dos que receberam placebo. Os principais resultados dos Estudos 2 e 3 são apresentados a seguir.

Respostas dos Pacientes com Psoríase nos Estudos 2 e 3

Estudo 2	Estudo 3
etanercepte	etanercepte

	Placebo	25 mg 2x/sem		50 mg 2x/sem		Placebo	25 mg 2x/sem	50 mg 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	Sem. 12	Sem. 24	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 etanercepte 25 mg 2x/semana da Semana 13 à Semana 24.

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

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

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

No estudo 3, a maioria dos pacientes (77%) inicialmente randomizados para 50 mg duas vezes por semana e cuja dose do etanercepte foi reduzida na semana 12 para 25 mg duas vezes por semana mantiveram a resposta PASI 75 até a semana 36. Nos pacientes que receberam 25 mg duas vezes por semana durante todo o estudo, a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre as semanas 12 e 36. Em estudos de extensão abertos de longo prazo (até 34 meses) nos quais etanercepte foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram mantidas e a segurança foi comparável a dos estudos de curto prazo.

Pacientes pediátricos com psoríase em placas: A eficácia de etanercepte 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 \geq 3, envolvendo \geq 10% da área de superfície corpórea, e PASI \geq 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 etanercepte ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na Semana 12, um maior número de pacientes randomizados para tratamento com etanercepte 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

	etanercepte 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 etanercepte 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 etanercepte. Com a continuação da terapia, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

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

- Resultados de eficácia do produto biossimilar (Nepexto®)

Em ensaio clínico fase 3, YLB113-002, foram avaliados 524 pacientes portadores de artrite reumatoide moderada a grave, onde **Nepexto®** demonstrou equivalência ao produto biológico comparador Enbrel no desfecho primário, ACR 20, em 24 semanas de tratamento. **Nepexto®** foi semelhante ao Enbrel nos desfechos secundários, como ACR 50 e ACR 70 e escore DAS 28 (*Disease Activity Score* 28) nas 24 semanas de tratamento.

A tabela a seguir mostra os resultados de eficácia no desfecho primário do estudo YLB113-002:

Desfecho primário de eficácia - ACR20 na semana 24

FAS = 524 (PPS=477)	Nepexto®	Enbrel
População FAS	N=264	N=260
Resposta ACR 20 na semana 24	81.3%	87.1%
Diferença do tratamento		-5.8%
95% CI*		(-11.8;0.2)
População PPS	N=239	N=238
Resposta ACR20 na semana 24	86.0%	90.6%
Diferença de tratamento		-4.6%
95% CI*		(-10.1;0.8)

*95% intervalo de confiança para a diferença estimada em proporções é gerado usando o modelo de regressão binomial

Dados ausentes foram imputados de acordo com NRI e/ou MI

N = número de sujeitos no conjunto de análise com resultados ACR20 ausentes

Os desfechos secundários foram avaliados em nível descritivo, conforme ilustração nas tabelas abaixo:

Desfecho secundário - ACR20 na semana 4, 8 e 12 (FAS)

Resposta	Nepexto® N=264	Enbrel N=260	Diferença %	95% CI*
Resposta ACR20 em:				
Semana 4	56.0%	54.6%	1.4	(-6.8,9.7)
Semana 8	67.6%	74.7%	-7.1	(-14.7,0.5)
Semana 12	77.6%	81.4%	-3.8	(-10.3,2.7)

*95% intervalo de confiança para a diferença estimada em proporções é gerado usando o modelo de regressão binomial

Dados ausentes foram imputados de acordo com NRI e/ou MI

N = número de sujeitos no conjunto de análise com resultados ACR20 ausentes

Desfecho secundário - ACR50 e ACR70 (FAS)

Resposta	Nepexto® N=264	Enbrel N=260	Diferença%	95% CI*
Resposta ACR50 em:				
Semana 4	20.1	23.2	-3.1	(-10.3,4.1)
Semana 8	38.2	40.4	-2.3	(-10.5,5.9)
Semana 12	48.7	48.4	0.3	(-8.1,8.8)
Semana 24	56.5	67.5	-11.0	(-19,1,-2.9)
Resposta ACR70 em:				
Semana 4	8.8	6.8	2.1	(-2.1, 6.2)
Semana 8	15.6	15.2	0.4	(-5.7,6.4)
Semana 12	25.8	26.9	-1.1	(-8.5,6.3)
Semana 24	35.2	36.2	-1.0	(-9.0,7.1)

*95% intervalo de confiança para a diferença estimada em proporções é gerado usando o modelo de regressão binomial

Dados ausentes foram imputados de acordo com NRI e/ou MI

N = número de sujeitos no conjunto de análise com resultados ACR50/ACR70 ausentes

Desfecho secundário - Melhora da DAS28 (FAS)

Parâmetro/Tempo de Análise	Nepexto® N=264	Enbrel N=260	*Diferença%	95% CI
Mudança média DAS28 da linha de base *:				
Semana 4	-1.37	-1.41	0.04	(-0.129,0.212)
Semana 8	-1.70	-1.72	0.02	(-0.160,0.205)
Semana 12	-1.94	-1.98	0.04	(-0.154,0.229)
Semana 24	-2.43	-2.51	0.07	(-0.106,0.251)

*Least squares

Os dados ausentes foram imputados de acordo com a *Multiple Imputation* (MI)

N = número médio de sujeitos no conjunto de análise com resultados de DAS28 (ESR ou CRP) computáveis nos conjuntos de dados multiplicados por imputação.

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 randomised 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, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology.* 152, p.1304–1312. 2005.
- Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol.* 143:p.719-726. 2007.
- 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 Bosch F, Wei JCC, Nash P, et al. OP0107 Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: results of re-embark, an open-label, phase iv trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:70.
- YLB113-002. A comparative study phase 3 to assess the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Nepexto® (Etanercept) and Enbrel for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

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

Nepexto® é solúvel em água e seu peso molecular aparente é de 125 quilodaltons.

Mecanismo de ação

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

Nepexto® inibe a ligação do TNF (TNF α) e da linfotóxina-alfa [LT α] (TNF β) aos receptores de TNF na superfície celular, tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo. O TNF é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. 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. **Nepexto®** 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.

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.

A atividade biológica do **Nepexto®** foi comprovada em múltiplos testes funcionais ortogonais *in-vitro*, conduzidos em comparação com o produto biológico Enbrel, os quais demonstraram similaridade.

FARMACOCINÉTICA

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

Distribuição: Após uma dose única subcutânea de 25 mg de etanercepte, a média da concentração sérica máxima em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{mL}$ e a área sob a curva (AUC) foi de $235 \pm 96,6 \mu\text{.h/mL}$. A proporcionalidade à dose ainda não foi avaliada formalmente, mas não há saturação aparente do processo de depuração ao longo do intervalo de doses.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração subcutânea é de $13,9 \pm 9,4$ litros.

Após a administração contínua de 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 $3,0 \mu\text{mL}$ (variação entre 1,7 e $5,6 \mu\text{mL}$). Com base nos dados disponíveis, alguns pacientes podem apresentar aumento de duas a cinco vezes nos níveis séricos com a administração repetida.

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

A depuração é de cerca de $175 \pm 116 \text{ mL/h}$ em pacientes com artrite reumatoide e de $131 \pm 81 \text{ mL/h}$ 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.

O tempo médio estimado para início de ação de etanercepte é de 2 semanas, podendo se modificar a depender da gravidade dos sintomas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Nepexto® é contraindicado em pacientes com septicemia ou em risco de desenvolver uma septicemia (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

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

Tratamento concomitante com anakinra: A administração concomitante de etanercepte e anakinra foi associada a um risco aumentado de infecções sérias e neutropenia. Essa combinação não demonstrou aumento no benefício clínico, portanto esse uso não é recomendado (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

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

PRECAUÇÕES

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

Imunossupressão: Existe a possibilidade das terapias anti-TNF, incluindo o **Nepexto®**, comprometerem a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas, pois o TNF é responsável pela mediação da inflamação e pela modulação de respostas imunológicas celulares.

Doenças malignas e desordens linfoproliferativas

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

Doenças malignas (particularmente linfomas de Hodgkin e não Hodgkin), algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que receberam tratamento com antagonistas do TNF, incluindo etanercepte. A maioria dos pacientes recebeu 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 grupos controlados 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 progressiva de discrasias sanguíneas. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar aconselhamento médico imediatamente caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções (por ex.: febre persistente, dor de garganta, hematomas, sangramento, palidez) durante o tratamento com 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.

Formação de autoanticorpos: O tratamento com etanercepte pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes (ver 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.

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 (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Adicionalmente, ocorreram relatos raros de polineuropatias desmielinizantes periféricas (incluindo a síndrome de Guillain-Barré). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, ao prescrever terapia com etanercepte a pacientes com doença desmielinizante preexistente ou de início recente ou àqueles pacientes considerados como tendo um risco aumentado de desenvolver distúrbios desmielinizantes.

Insuficiência cardíaca congestiva: Houve relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes, em pacientes que recebem etanercepte. Há relatos raros (<0,1%) de ICC, incluindo ICC em pacientes sem doença cardiovascular 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 **Nepexto®**, 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 **Nepexto®**, 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 **Nepexto®**. 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 **Nepexto®** para os sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo os pacientes que apresentaram teste negativo para infecção de tuberculose latente.

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

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 **Nepexto®** 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. **Nepexto®** deve ser usado em 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 **Nepexto®** da mãe, geralmente não é recomendada.

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

Uso em crianças: Etanercepte não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade (ver itens 1. INDICAÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Para informações de segurança pediátrica específicas com relação a doenças malignas, vacinações e doença inflamatória intestinal, ver item **Precauções**.

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

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.

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.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tratamento concomitante com anakinra: Foi observado que pacientes tratados com etanercepte e anakinra tiveram uma taxa maior de infecções sérias quando comparados com pacientes que foram tratados apenas com etanercepte (dados históricos). Adicionalmente, em um estudo duplo-cego

placebo controlado em pacientes recebendo terapia de base com metotrexato, observou-se que os pacientes tratados com etanercepte e anakinra tinham uma taxa maior de infecções sérias e neutropenia do que os pacientes tratados apenas com etanercepte (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Advertências).

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

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

Ausência de Interações: Em estudos clínicos envolvendo pacientes adultos com artrite reumatoide, não foram observadas interações ao se administrar etanercepte com glicocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. O metotrexato não altera a farmacocinética de etanercepte. Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas nos estudos com digoxina e varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a solução injetável sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção. Manter o produto na embalagem externa para protegê-lo da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 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: **Nepexto®** é uma solução injetável límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo clara, e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Na caneta de aplicação plástica, a solução pode ser visualizada pela janela de inspeção.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nepexto® deve ser usado apenas por via subcutânea.

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

As pessoas responsáveis pelo cuidado do paciente ou os próprios pacientes que irão administrar **Nepexto®** devem ser orientados quanto às técnicas de aplicação. Caso a medicação tenha de ser administrada pelo próprio paciente ou pela pessoa responsável pelo seu cuidado, recomenda-se que a primeira injeção seja administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

Antes da injeção, **Nepexto®** deve ficar à temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). Não agitar. A tampa da agulha não deve ser removida até que **Nepexto®** atinja a temperatura ambiente. A solução deve estar límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo clara, e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Na caneta de aplicação plástica, a solução pode ser visualizada pela janela de inspeção.

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

Instruções para Preparo e Administração da Seringa Preenchida

Este item está dividido nos seguintes subitens:

Introdução

Passo 1: Preparo antes da administração

Passo 2: Escolha do local da administração

Passo 3: Administração da solução de **Nepexto®**

Passo 4: Descarte dos materiais

Introdução: As orientações a seguir explicam como preparar e administrar **Nepexto®**. Estas orientações devem ser lidas com atenção e seguidas passo a passo. O médico ou seu assistente irão orientá-lo sobre as técnicas de administração do medicamento em si mesmo (autoadministração) ou em uma criança. Não tente aplicar a injeção sem estar certo de que compreendeu como preparar e administrar o medicamento.

A solução de **Nepexto®** não deve ser misturada com nenhum outro medicamento antes do uso.

Passo 1: Preparo antes da administração

1. Escolha uma superfície de trabalho plana, limpa e bem-iluminada.

2. Retire do refrigerador a embalagem com as seringas preenchidas do **Nepexto®** e coloque-a sobre a superfície de trabalho plana. Retire uma seringa preenchida e um lenço umedecido com álcool e coloque-os sobre a superfície de trabalho. Não agite a seringa preenchida de **Nepexto®**. Recoloque a embalagem com as seringas preenchidas que não foram utilizadas de volta no refrigerador (2°C a 8°C). Se tiver dúvidas quanto ao armazenamento do produto, entre em contato com o médico, o enfermeiro ou o farmacêutico para mais orientações.

3. Verifique a data de validade na seringa preenchida. Se a data de validade estiver vencida, não use a seringa preenchida e entre em contato com o farmacêutico para orientações.

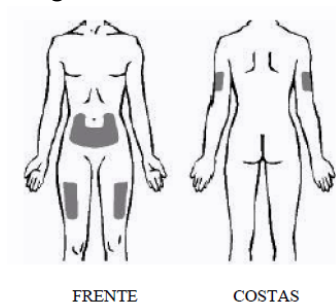
4. Espere 15 a 30 minutos para permitir que o **Nepexto®** na seringa preenchida atinja a temperatura ambiente. NÃO remova a tampa da agulha enquanto a seringa estiver em repouso. Aguardar até que a solução atinja a temperatura ambiente faz com que a injeção seja mais confortável para o paciente. Não aqueça o **Nepexto®** de nenhuma outra forma (por exemplo, não use forno de microondas ou água quente).

5. Reúna os outros materiais que você precisará para a injeção. Entre eles estão o lenço umedecido com álcool fornecido no cartucho do **Nepexto®** e um chumaço de algodão ou gaze.
6. Lave as mãos com sabão e água quente.
7. Examine a solução na seringa preenchida. Ela deve estar límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo clara, e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Esta aparência é normal para **Nepexto®**. Não utilize a solução se estiver desbotada, turva, ou se outras partículas além das descritas acima estiverem presentes. Se você estiver preocupado com a aparência da solução, entre em contato com o farmacêutico para orientações.

Passo 2: Escolha do local da administração

1. Os três locais recomendados para a administração do **Nepexto®** usando a seringa preenchida são: (1) a face anterior da parte média da coxa; (2) o abdome, com exceção da área de 5 cm ao redor do umbigo e (3) a região externa do braço (ver Diagrama 1). Para a autoinjeção não se deve usar a região externa do braço.

Diagrama 1

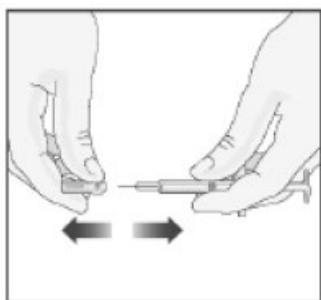


2. A cada nova aplicação, escolha um local diferente, a pelo menos 3 cm de distância do local de aplicação anterior. Não aplique a injeção em áreas em que a pele esteja sensível, com hematoma, avermelhada ou endurecida. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias.
3. Se você ou a criança tem psoríase, deve tentar não administrar diretamente o produto em nenhuma placa cutânea saliente, espessa, avermelhada ou com descamação (“lesões cutâneas da psoríase”).

Passo 3: Injeção da solução do Nepexto®

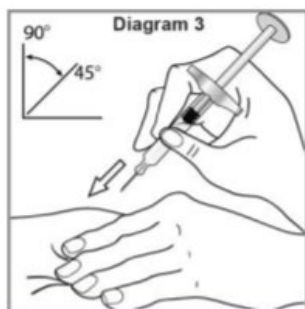
1. Limpe o local onde o **Nepexto®** será injetado com um lenço umedecido com álcool fazendo movimentos circulares. NÃO toque mais nessa região antes da aplicação da injeção.
 2. Pegue a seringa preenchida da superfície de trabalho plana. Retire a tampa da agulha puxando firmemente em linha reta (ver Diagrama 2). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a tampa da agulha durante a sua retirada evitando danos a agulha.
- Quando a tampa da agulha é removida, pode haver uma gota da solução no fim da agulha; isso é normal. Não toque na agulha nem deixe que ela toque em nenhuma superfície. Não toque nem empurre o êmbolo. Isso pode provocar extravasamento do líquido.

Diagrama 2



3. Faça uma prega na área limpa da pele quando estiver seca e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como um lápis.
4. Com um movimento rápido e curto, empurre a agulha toda na pele em um ângulo entre 45° e 90° (ver Diagrama 3). Com a experiência, você encontrará o ângulo que é mais confortável para você. Tenha cuidado para não empurrar a agulha na pele muito lentamente, ou com muita força.

Diagrama 3



5. Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, solte a pele. Com a mão livre, segure a seringa próxima à base para estabilizar. Então empurre lentamente o êmbolo para injetar toda a solução em uma velocidade estável (ver Diagrama 4).

Diagrama 4



6. Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele tendo o cuidado de mantê-la no mesmo ângulo em que foi inserida. Pode ocorrer um pequeno sangramento no local da administração. Você pode pressionar um chumaço de algodão ou gaze sobre o local da administração por 10 segundos. NÃO esfregue o local da administração. Se necessário você pode cobrir o local da administração com um curativo.

Passo 4: Descarte dos materiais

A seringa preenchida é para administração única. A seringa e a agulha NUNCA devem ser reutilizadas. NUNCA reencapar a agulha. Descarte a agulha e a seringa conforme orientação do médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Todas as dúvidas devem ser esclarecidas por um médico, enfermeiro ou farmacêutico que estejam familiarizados com **Nepexto®**.

Instruções para Preparo e Administração da Caneta de Aplicação Plástica

Este item está dividido nos seguintes subitens:

Introdução

Passo 1: Preparo antes da administração de **Nepexto®**

Passo 2: Escolha do local de administração

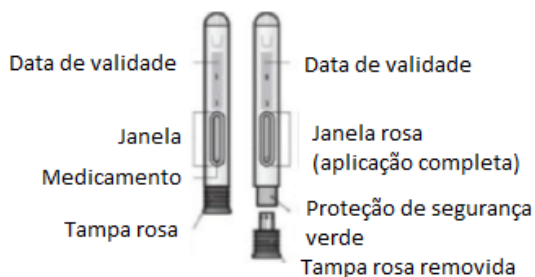
Passo 3: Administração da solução de **Nepexto®**

Passo 4: Descarte da caneta usada

Introdução: As instruções abaixo explicam como usar a caneta aplicadora para administrar **Nepexto®**. Leia cuidadosamente as instruções e siga o passo a passo. Seu médico ou enfermeiro dirá como você deve administrar o **Nepexto®**. Não tente administrar a injeção até ter certeza de que você entendeu como usar a caneta aplicadora de forma adequada. Caso tenha dúvidas sobre como aplicar a injeção, peça ajuda ao médico ou enfermeiro.

Caneta aplicadora plástica

Diagrama 1



Passo 1: Preparo antes da administração de Nepexto®

1. Escolha um local limpo, plano e bem iluminado.
2. Reúna os itens que você precisará para sua administração e coloque-os no local escolhido:
 - a. Uma caneta de aplicação plástica e um lenço umedecido com álcool. Não agite a caneta.
 - b. Um chumaço de algodão ou gaze.
3. Confira a data de validade (mês/ano) na caneta. Se a data estiver ultrapassada, não use a caneta e entre em contato com seu farmacêutico para assistência.
4. Inspeção a solução da caneta olhando através da janela de inspeção transparente. A solução deve ser límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo clara, e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase transparentes. Esta aparência é normal para **Nepexto®**. Não utilize a solução se estiver desbotada, turva, ou se outras partículas além das descritas acima estiverem presentes. Se você estiver preocupado com a aparência da solução, contate seu farmacêutico para assistência.

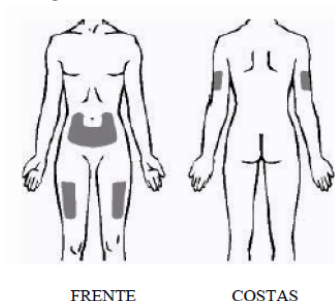
5. Deixe a tampa da agulha no lugar e espere aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de **Nepexto®** na caneta alcance a temperatura ambiente. Não aqueça de outra forma. Aguardar até que a solução atinja a temperatura ambiente faz com que a injeção seja mais confortável para você. **Sempre deixe a caneta fora do alcance e da visão de crianças.**

Enquanto espera a solução da caneta alcançar a temperatura ambiente, leia o Passo 2 (abaixo) e escolha um local para a administração.

Passo 2: Escolha do local de administração (ver Diagrama 2)

1. O local recomendado para a administração é no meio da parte frontal das coxas. Caso prefira, você poderá usar como alternativa a área da barriga, mas certifique-se de escolher um local com pelo menos 5 cm de distância do umbigo. Caso outra pessoa esteja aplicando a injeção, a área externa na parte superior do braço pode ser usada.

Diagrama 2



2. Cada nova injeção deve ser administrada a pelo menos 3 cm de distância de onde você aplicou na última vez. Não injete em locais moles, com machucados ou duros. Evite locais com cicatrizes ou estrias. (Pode ser útil manter um registro dos locais de administração anteriores).

3. Caso tenha psoríase, você deve tentar não aplicar a injeção diretamente em qualquer local que apresente elevações, espessamento, vermelhidão ou esteja com aparência escamosa.

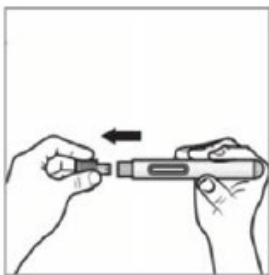
Passo 3: Administração da solução de Nepexto®

1. Depois de esperar aproximadamente 15 a 30 minutos para a solução na caneta alcançar a temperatura ambiente, lave suas mãos com água e sabão.

2. Limpe o local da administração com um lenço umedecido com álcool em movimentos circulares e deixe secar. Não toque novamente essa área até a administração.

3. Pegue a caneta e remova a tampa rosa puxando-a até que saia completamente (ver Diagrama 3). Para evitar danos à agulha que está dentro da caneta, não dobre a tampa da agulha enquanto estiver removendo-a e não coloque-a de volta depois de removida. Nunca coloque a tampa na agulha novamente.

Diagrama 3



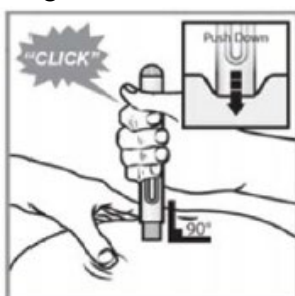
4. Estique suavemente a pele no local da injeção previamente limpo. Posicione a caneta em um ângulo de aproximadamente 90 graus em relação à pele (ver Diagrama 4). Não belisque a pele. Esticar a pele cria uma superfície firme.

Diagrama 4



5. Pressione firmemente a caneta no local para iniciar a aplicação. O dispositivo clicará quando a aplicação começar (ver Diagrama 5). Continue segurando a caneta pressionando-a firmemente no local. O dispositivo clicará uma segunda vez.

Diagrama 5



6. Após o segundo clique, conte lentamente até 15 para garantir que a aplicação está completa (ver Diagrama 6). Não pressione contra o local da injeção antes da aplicação estar completa. Não mova a caneta durante a aplicação.

Diagrama 6



7. Remova a caneta vazia do local de aplicação. A proteção da agulha cobrirá completamente a agulha (ver Diagrama 7).

Verifique a haste do êmbolo rosa na janela para confirmar que a dose completa foi entregue.

Diagrama 7



Se houver sangramento no local da injeção, pressione uma gaze sobre o local. Não esfregue o local da injeção.

Passo 4: Descarte da caneta aplicadora usada

A caneta deve ser usada apenas uma vez - ela nunca deverá ser reutilizada. Descarte a caneta usada conforme as instruções de seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Não tente tampar a caneta. Não reciclar.

Em caso de dúvida, converse com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que estejam familiarizados com **Nepexto®**.

POSOLOGIA

- Pacientes adultos (≥18 anos) com artrite reumatoide

A dose recomendada de **Nepexto®** é de 25 mg administrado duas vezes por semana ou 50 mg administrados uma vez por semana como injeção sob a pele (em uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 25 mg ou 50 mg).

- Pacientes adultos (≥18 anos) com artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de **Nepexto®** administrado duas vezes por semana ou 50 mg administrados uma vez por semana. Para as indicações acima, os dados disponíveis sugerem que geralmente é alcançada uma resposta clínica dentro de 12 semanas de tratamento. A terapia continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada em um paciente que não responde dentro desse período de tempo.

- Pacientes adultos (≥ 18 anos) com psoríase em placas

A dose recomendada de **Nepexto®** é de 25 mg administrados duas vezes por semana ou 50 mg administrados uma vez por semana. Como alternativa, 50 mg administrados duas vezes por semana podem ser usados por até 12 semanas, seguidos, se necessário, de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou uma dose de 50 mg uma vez por semana. O tratamento com **Nepexto®** deve continuar até que a remissão seja alcançada, por até 24 semanas. A terapia contínua além de 24 semanas pode ser apropriada para alguns pacientes adultos (ver item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentam resposta após 12 semanas. Se for indicado o retratamento com **Nepexto®**, as mesmas orientações sobre a duração do tratamento devem ser seguidas. A dose deve ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

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

Populações especiais

- Comprometimento renal e hepático

Não é necessário ajuste da dose.

- Idosos

Não é necessário ajuste da dose. Posologia e administração são as mesmas que para adultos de 18 a 64 anos de idade.

- População pediátrica

Nepexto® está disponível nas apresentações seringa preenchida com 25 mg de etanercepte, seringa preenchida com 50 mg de etanercepte e seringa preenchida com 50 mg de etanercepte em caneta de aplicação.

Assim, não é possível administrar **Nepexto®** em pacientes pediátricos que necessitam de dose inferior a 25 mg ou 50 mg de etanercepte por dia.

Pacientes pediátricos que necessitam de dose diferente de 25 mg ou 50 mg completos não devem receber **Nepexto®**. Se for necessária uma dose alternativa, outros medicamentos etanercepte, que ofereçam apresentação para essa opção, devem ser utilizados.

A dosagem do etanercepte é baseada no peso corporal de pacientes pediátricos. Pacientes com menos de 62,5 kg devem receber doses precisas na base de mg/kg usando apresentação de 25 mg em frasco-ampola (pó líofilo e solução diluente para injeção).

Pacientes pesando 62,5 kg ou mais podem receber **Nepexto®** conforme dose fixa da seringa preenchida ou caneta aplicadora.

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

Nepexto® não foi estudado em crianças com menos de 4 anos de idade.

Psoríase em placas pediátrica (≥ 8 anos a < 18 anos)

A dose recomendada é de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) uma vez por semana por até 24 semanas. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentam resposta após 12 semanas.

Se novo tratamento com etanercepte for indicado, as orientações acima 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.

Caso o paciente tenha esquecido de aplicar uma dose de **Nepexto®**, deve-se aplicar a próxima dose assim que se lembrar. Depois, deve-se continuar o tratamento de **Nepexto®** de acordo com a prescrição. Não se deve aplicar uma dose dupla de **Nepexto®** 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 significativamente maior de reações no local da administração (eritema e/ou prurido, dor ou inchaço) do que os que receberam placebo. A frequência de reações no local da administração foi maior no primeiro mês, diminuindo posteriormente. Em estudos clínicos, estas reações são geralmente transitórias e com duração média de 4 dias. Alguns pacientes que apresentaram reações no local da injeção também apresentaram reações no local de injeções anteriores. Na experiência pós-comercialização, também foram observados sangramentos e hematomas no local da administração do tratamento com etanercepte.

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

Nos estudos controlados em pacientes com artrite reumatoide, as taxas relatadas de infecções sérias (fatais, que resultaram em risco de vida ou que necessitaram de hospitalização ou antibioticoterapia intravenosa) e não sérias foram semelhantes para os grupos tratados com etanercepte e placebo, quando ajustadas de acordo com a duração da exposição. Infecções do trato respiratório superior foram as infecções não sérias 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 distúrbios linfoproliferativos:** Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas afetando diversos locais.

Existem relatos de doenças malignas em um estudo clínico de pacientes em tratamento para granulomatose de Wegener (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Advertências).

- **Doença pulmonar intersticial:** Em ensaios clínicos controlados de etanercepte em todas as indicações, a frequência (proporção de incidência) de doença pulmonar intersticial em pacientes que receberam etanercepte sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (frequência rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante com etanercepte e metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (frequência

incomum). Houve relatos pós-comercialização de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar) alguns dos quais tiveram resultados fatais.

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

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

- **Autoanticorpos:** Em estudos controlados, houve aumento da porcentagem de pacientes que desenvolveram novos anticorpos antinucleares positivos (ANA) ($\geq 1:40$), novos anticorpos anti-DNA de dupla fita positivos e novos anticorpos anticardiolipina em comparação aos pacientes que receberam placebo. Esses pacientes não apresentaram nenhum sinal característico de uma nova doença autoimune. Não se sabe qual o impacto do tratamento a longo prazo 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 (reações adversas por categorias de frequência de Sistema de Classe de Órgãos e CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Sistema de Classe de Órgãos)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito rara $< 1/10.000$	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecções (incluindo o infecção do trato respiratório superior, bronquite		Infecções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepse e infecção parasitária)	Tuberculose, infecção oportunista (incluindo infecções fúngica invasiva, bacteriana, micobacterian		Reativação da hepatite B*, listeria*

	, cistite, infecção da pele)			a atípica, viral e por Legionella) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)		
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)			Câncer de pele não melanoma (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Melanoma maligno (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), linfoma*, leucemia*		Carcinoma de célula de Merkel*, Sarcoma de Kaposi (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Anemia aplástica* (ver 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 de sintomas de 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 (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)		

				E PRECAUÇÕES ES), eventos desmielinizantes periféricos, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante e inflamatória crônica, polineuropatia desmielinizante e neuropatia motora multifocal* (ver 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 (ver item Enzimas hepáticas elevadas acima)	Hepatite autoimune		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido, (rash)	Angiodema, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos), urticária, erupção psoriásica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme*	Necrólise epidérmica tóxica*	
Distúrbios musculoesqueléticos e do				Lúpus eritematoso cutâneo*,		

tecido conjuntivo				lúpus eritematoso cutâneo subagudo*, síndrome do tipo lúpus		
Distúrbios gerais e 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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

Não há antídoto conhecido para etanercepte.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.8830.0089

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Lupin Limited (Biotech Division)

Gat n° 1156, Village Ghotawade, Taluka – Mulshi Pune 412115, Maharashtra State

India

Mfg. Lic. No.: PD/Vacc/12

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Donana - Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC: 0800 020 0817

www.mylan.com.br

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

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	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
XXXXXX	XXXXX	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/05/2020	1467733/20-4	10369-PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	27/12/2021	III - DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 4 AGU + 4 LEN 50 MG/ML SOL INJ SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 4 AGU + 4 LEN 50 MG/ML SOL INJ SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 4 CAN APLIC + 4 LEN