



El etanercept es una proteína humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante, que bloquea la acción del factor de necrosis tumoral (TNF) al inhibir de forma competitiva la unión a sus receptores de superficie celular.

USO CLÍNICO

- Artritis idiopática juvenil poliarticular activa: niños ≥ 2 años y adolescentes, que han presentado una respuesta inadecuada o una intolerancia probada al metotrexato (**A**).
- Artritis idiopática juvenil poliarticular activa (moderada a grave) en pacientes menores de 2 años (**E: off-label**).
- Artritis idiopática juvenil, forma artritis entesitis: niños ≥ 12 años (**A**).
- Artritis idiopática juvenil, forma psoriásica: niños ≥ 12 años (**A**).
- Psoriasis pediátrica en placas crónica grave: niños ≥ 6 años y adolescentes, que no estén controlados adecuadamente o sean intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias (**A**).
- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Artritis idiopática juvenil poliarticular (a partir de 2 años de edad):

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, con un intervalo entre dosis de 3-4 días o 0,8 mg/kg dosis única semanal (dosis máxima 50 mg). Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

Artritis idiopática juvenil forma artritis entesitis: la dosis recomendada es de 0,8 mg/kg una vez a la semana. Artritis Idiopática Juvenil forma Psoriásica: la dosis recomendada es de 0,8 mg/kg una vez a la semana o 0,4 mg/kg dos veces a la semana.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad):

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con etanercept, deben seguirse las pautas sobre la duración de este anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped:

La dosis recomendada es 0,4 mg/kg (máximo: 25 mg) vía subcutánea, 2 veces por semana, si bien las referencias en la bibliografía son muy limitadas.

Insuficiencia renal o hepática:

No se requiere ajuste de la dosis.

Administración:

Inyección subcutánea.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sepsis o riesgo de sepsis.
- Infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.
- La solución inyectable para uso pediátrico no debe administrarse a niños prematuros o en nacidos, dado que el disolvente contiene alcohol bencílico.

PRECAUCIONES**Infecciones:**

Los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves, incluyendo tuberculosis, sepsis bacterianas, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas. El etanercept se suspenderá si el paciente desarrolla una infección grave durante el tratamiento.

Se han notificado casos de tuberculosis, tanto reactivaciones como nuevas infecciones, con la utilización de etanercept. En pacientes con infección latente deberá iniciarse profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento. En esta situación, considerar cuidadosamente el balance riesgo/ beneficio de la terapia con etanercept.

Reactivación de hepatitis B:

En pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B que recibían etanercept se han notificado casos de reactivación.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con etanercept.

Vacunas:

No se recomienda la administración concomitante de etanercept con vacunas de virus vivos. Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento.

La efectividad de vacunas inactivadas puede verse reducida en estos pacientes.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

Se han notificado casos de enfermedades malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. Aproximadamente un 50% de los casos fueron linfomas, el resto fueron leucemias, melanomas y tumores de órganos sólidos e incluso enfermedades malignas raramente vistas en niños como leiomiomasarcoma y cáncer hepático y de células renales. No se puede excluir el riesgo de desarrollar linfomas, leucemias y otras enfermedades malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Reacciones alérgicas:

Enbrel[®] solución inyectable de 25 mg/ml para uso pediátrico contiene alcohol bencílico como conservante. Este excipiente puede causar reacciones tóxicas y anafilácticas en niños menores de 3 años. Dosis altas de alcohol bencílico se relacionan también con toxicidad potencialmente mortal ("síndrome de jadeo"). No está presente en la presentación de 10 mg/ml, por lo que estas reacciones no son esperables asociadas al agente conservador.

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept, (angioedema y urticaria). Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y comenzar una terapia apropiada.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada y de diluyente contiene látex y puede causar reacciones de hipersensibilidad cuando es manejado por o administrado a personas con sensibilidad conocida o posibles antecedentes de sensibilidad al látex.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes:

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con etanercept, necesiéndose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Reacciones hematológicas:

Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas.

Trastornos neurológicos:

Utilizar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes, incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré.

Inmunosupresión:

La seguridad y eficacia de etanercept no han sido evaluadas en pacientes con inmunosupresión. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) Se han notificado casos de EII en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con etanercept.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con etanercept puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, prurito y fiebre.

Población pediátrica:**Pacientes con artritis idiopática juvenil:**

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos, siendo la mayoría de carácter leve. Cefaleas, náuseas, dolor abdominal y vómitos fueron más frecuentes en la población pediátrica.

Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas, apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas posoperatorias.

Asimismo, se han notificado 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en AIJ.

Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de EII en pacientes con AIJ en tratamiento con etanercept entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas:

Los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Anakinra, canakinumab: se desaconseja su uso concomitante por un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia.
- Abatacept: se desaconseja su uso concomitante por un riesgo incrementado de infecciones graves. En caso de realizarse cambio de tratamiento de etanercept a abatacept, monitorizar estrechamente la aparición de signos de infección.
- Ciclofosfamida: se ha observado un aumento de la incidencia de malignidades no cutáneas en

pacientes que recibieron tratamiento conjunto, por lo que se desaconseja su asociación.

- Sulfasalacina: se ha observado una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en pacientes que recibieron tratamiento conjunto en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina solos.
- Pimecrolimus, tacrolimus: se desaconseja su uso concomitante puesto que pueden acentuarse los efectos adversos/la toxicidad de los inmunosupresores.
- Vacunas vivas: no se aconseja su administración a pacientes en tratamiento con etanercept.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades: en ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Conservación: conservar en nevera (2-8 °C). No congelar. Proteger de la luz.

Puede ser conservado fuera de la nevera a una temperatura máxima de 25 °C, y durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Se deberá desechar si no ha sido usado en las 4 semanas siguientes a su retirada de la nevera.

Periodo de validez una vez reconstituido: desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido puede conservarse durante un máximo de 14 días entre 2-8 °C.

Preparación: reconstituir con 1 ml de agua bacteriostática para inyección antes de su utilización, agregando el disolvente de forma lenta para evitar la formación de espuma. La solución debe ser de clara e incolora a amarillo pálido, sin grumos, escamas o partículas. Puede permanecer en el vial, y esto es normal, algo de espuma blanca. No debe utilizarse si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. Si este es el caso, empezar de nuevo con otro vial.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>, en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Andolina M, Rabusin M, Maximova N, *et al.* Etanercept in graft-versus-host disease (Carta). Bone Marrow Transplant. 2000;26:929.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health and Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. BNF for children 2010-11. Basingstoke (UK): BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH; 2011.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, *et al.* Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial.

Arthritis Rheum. 2003 Jan;48(1):218-26.

- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, *et al.* Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1496-504.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, *et al.* Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):241-51.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).