

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg poeder voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 25 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Het poeder is wit.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Reumatoïde artritis

Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op ‘disease-modifying antirheumatic drugs’, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren.

Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Enbrel, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgenonderzoek gemeten wordt, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

#### Juvenile idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

## Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen bij wie de respons op eerdere ‘disease-modifying antirheumatic drug’-therapie onvoldoende is gebleken. Enbrel heeft laten zien dat het het lichamelijke functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

## Axiale spondyloarthritis

### *Spondylitis ankylopoetica (SA)*

Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie ontoereikend was.

### *Niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangegeven door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of met magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's).

## Plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet A-licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

## Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fototherapieën.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Enbrel dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Enbrel behandelde patiënten dient een ‘Patiëntenkaart’ te worden gegeven.

Enbrel is beschikbaar in sterktes van 10, 25 en 50 mg.

### Dosering

#### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend. Ook 50 mg Enbrel, eenmaal per week toegediend, is veilig en effectief gebleken (zie rubriek 5.1).

#### *Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg Enbrel eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

### *Plaque psoriasis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg gebruikt worden, indien nodig gevolgd door een dosering van 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Enbrel dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, tot maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd is, dient bovenstaande richtlijn over de behandelduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg, tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week te zijn.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

#### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Dosering en wijze van toediening zijn hetzelfde als voor volwassenen in de leeftijd van 18 – 64 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Juvenile idiopathische artritis (JIA)

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis), tweemaal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gegeven. Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

De injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met JIA die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie juvenile idiopathische artritis.

#### *Plaque psoriasis bij kinderen (leeftijd 6 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie plaque psoriasis.

### Wijze van toediening

Enbrel wordt toegediend door middel van een subcutane injectie. Enbrel poeder voor oplossing dient vóór gebruik gereconstitueerd te worden in 1 ml oplosmiddel (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de gereconstitueerde Enbrel-injectieflacon worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'. Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

##### Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriosis en legionellose, zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief *Protozoa*). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes.

##### Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Enbrel dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op valsnegatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt aangetoond, mag een therapie met Enbrel niet begonnen worden. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient, in overeenstemming met lokale aanbevelingen, een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Enbrel-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als verschijnselen/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

#### Hepatitis B-reactivering

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief Enbrel, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de therapie met Enbrel wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Enbrel bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die een HBV-infectie ontwikkelen, moet Enbrel worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

#### Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Enbrel dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

#### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Er is geen klinisch voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra afgeraden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van Enbrel zijn vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Enbrel onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart.

#### Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunrespons moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die

behandeld werden met Enbrel was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met immunosuppressie zijn niet geëvalueerd.

### Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

#### *Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)*

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling  $\leq$  18 jaar oud), waaronder Enbrel. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

#### *Huidkankers*

Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Postmarketinggevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden er meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

### Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die Enbrel krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysaccharidevaccin

in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Enbrel kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

#### Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

#### Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Enbrel die een voorgeschiedenis hebben van bloedbeeldafwijkingen. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloedbeeldafwijkingen of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloedbeeldafwijkingen worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

#### Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie bij patiënten met multipele sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipele sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

#### Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van Enbrel met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van Enbrel in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van Enbrel op de lange termijn in combinatie met andere 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

#### Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.



### Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen.

### Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met Enbrel of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was Enbrel niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met Enbrel was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Enbrel niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

### Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met Enbrel werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat Enbrel een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met Enbrel behandeld werden dan in de controlegroep. Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

### Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Ouderen*

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die Enbrel kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

#### *Pediatrische patiënten*

#### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie (zie 'Vaccinaties' hierboven).

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met Enbrel en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met Enbrel, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met Enbrel en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die naast methotrexaat alleen behandeld werden met Enbrel (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie Enbrel en anakinra en deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan Enbrel was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen Enbrel of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

### Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

### Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboorteafwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek dat zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n=370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n=164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboorteafwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er

is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat werd uitgevoerd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n=425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n=3497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Enbrel dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

### Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met Enbrel te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Enbrel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor Enbrel. TNF-antagonisten, zoals Enbrel, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met Enbrel. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie.

Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van Enbrel. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en vasculitis.

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovenstelselweginfectie, bronchitis, cystitis, huidinfectie)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, <i>Protozoa</i> -, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i> )*		Hepatitis B-reactivering, listeria
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastische anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagactivatiesyndroom)*
Immuunsysteem aandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), auto-antilichaamvorming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielencytoplasma-antilichaamgeassocieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoïdose		Verergering van symptomen van dermatomyositis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie,		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoeningen			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoeningen			Vergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		
Maagdarmstelselaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en gelaandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immunhepatitis*		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson-syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoelighedsvasculitis), erythema multiforme, lichenoïde reacties	Toxische epidermale necrolyse	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie				

\*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen*

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met Enbrel gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met Enbrel in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische

onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel behandelde patiënten met arthritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met Enbrel behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met Enbrel behandeld werden in dubbelblinde en open-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld.

In een groep van 7416 met Enbrel behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode werden ook meldingen ontvangen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de plaats van injectie*

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met Enbrel werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% vs. 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met Enbrel behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten zoals corticosteroïden of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, tezamen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met Enbrel behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

#### *Ernstige infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met Enbrel behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenzweer, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen Enbrel, of alleen methotrexaat of met Enbrel in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van Enbrel en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in de infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met Enbrel en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciitis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met Enbrel bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) in aanvulling op hun reumatoïde artritis. (zie rubriek 4.4). Behandeling met Enbrel zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met Enbrel, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die Enbrel kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met *Pneumocystis* pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

#### *Auto-antilichamen*

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ( $\geq 1:40$ ) hoger bij de met Enbrel behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met Enbrel vergeleken met 4% van de met placebo behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met Enbrel behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met Enbrel was de proportie die anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met Enbrel op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

#### *Pancytopenie en aplastische anemie*

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Interstitiële longaandoening*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

#### *Gelijktijdige behandeling met anakinra*

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met Enbrel en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met Enbrel behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Verhoogde leverenzymen*

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

### *Auto-immuunhepatitis*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

### Pediatrische patiënten

#### *Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinisch onderzoek met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd, omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze Enbrel kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, open-label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende open-label extensitherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

#### *Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis*

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Een patiënt met



reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg Enbrel subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen antidotum bekend voor Enbrel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa-(TNF- $\alpha$ -) remmers, ATC-code: L04AB01

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde spiegels van TNF zijn ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaantaste huid.

Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van cross-linking aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren zoals etanercept bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptor. Daarenboven zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

#### Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, twee onderzoeken met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis, 4 onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met kinderen met plaque psoriasis.

##### *Volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel of

placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met Enbrel na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: Enbrel 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: Enbrel 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden;  $p \leq 0,01$  Enbrel versus placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

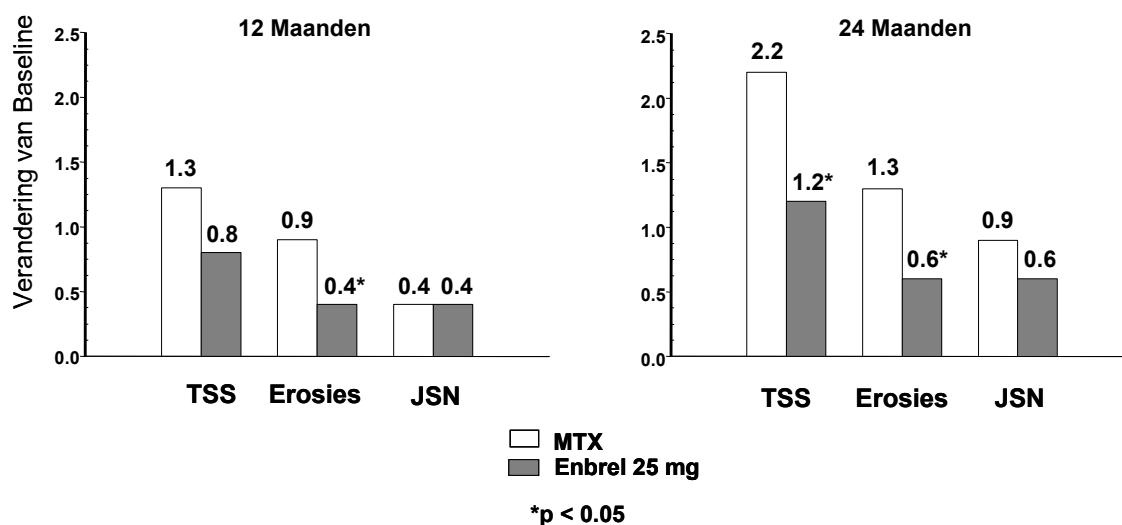
Ongeveer 15% van de patiënten die Enbrel kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placebo-arm. Onder patiënten die Enbrel kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Enbrel was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïncludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met Enbrel vergeleken met controlepatiënten na 3 en 6 maanden.

Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open-label verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief-gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de trial en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken, die gezien werd met 25 mg Enbrel was vergelijkbaar met de vorige twee onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg Enbrel resulteerde in een substantiële verbetering na 12 maanden, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg Enbrel had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Enbrel 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en Enbrel in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

## Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat bij patiënten met RA die <3 jaar voortduurt



In een ander actief-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van Enbrel en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores na zowel 24 en 52 weken dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

### Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt

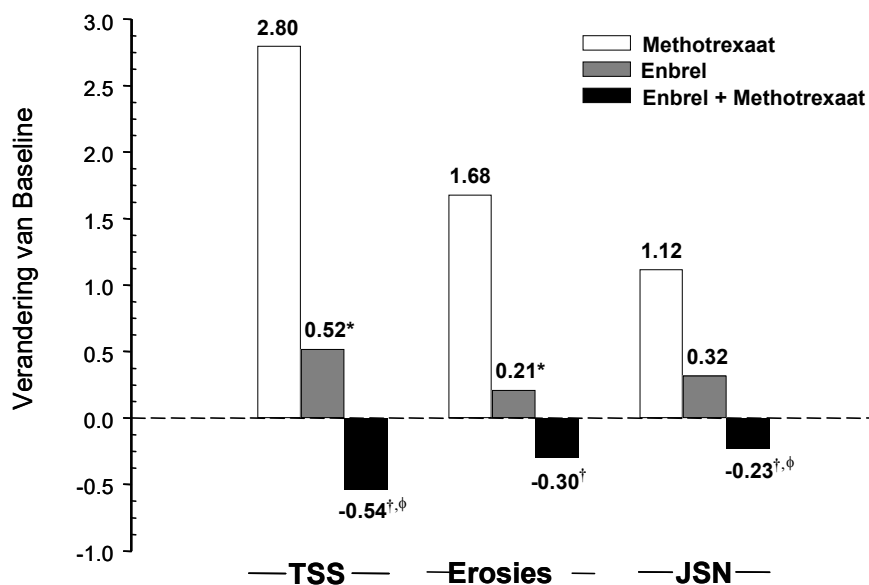
Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
<b>ACR-responsen<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,φ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,φ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,φ</sup>
<b>DAS</b>			
Aanvangsscore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Week 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,φ</sup>
Remissie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,φ</sup>

**Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt**

Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd.			
b: Waarden voor <i>Disease Activity Score</i> (DAS) zijn gemiddelden.			
c: Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6			
Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en $\phi$ = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel			

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de Enbrel-groep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

**Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)**



Paarsgewijze vergelijking p-waarden: \* = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel vs. methotrexaat, † = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en  $\phi$  = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van Enbrel-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden geobserveerd.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS verandering  $\leq 0,5$ ) na 24 maanden hoger in de groep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen Enbrel of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%;  $p < 0,05$ ). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ( $p < 0,05$ ). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

#### *Volwassen patiënten met arthritis psoriatica*

De werkzaamheid van Enbrel was vastgesteld in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica ( $\geq 3$  gezwollen gewrichten en  $\geq 3$  gevoelige gewrichten) in ten minste één van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie  $\geq 2$  cm in diameter. De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende  $\geq 2$  maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat  $\leq 25$  mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden tweemaal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisebepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis). Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn open-label verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, 50- en 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

#### **Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial**

	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
Arthritis psoriatica-respons		
<b>ACR 20</b>		
Maand 3	15	59 <sup>b</sup>
Maand 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Maand 3	4	38 <sup>b</sup>
Maand 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Maand 3	0	11 <sup>b</sup>
Maand 6	1	9 <sup>c</sup>

### Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial

	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
Arthritis psoriatica-respons		
<b>PsARC</b>		
Maand 3	31	72 <sup>b</sup>
Maand 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel subcutaan tweemaal per week

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs. placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen waren de klinische responsen duidelijk bij de eerste controle (na 4 weken) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Enbrel was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ( $p < 0,001$ ) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met Enbrel, in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ ).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd. Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De gemodificeerde TSS na 12 maanden is weergegeven in onderstaande tabel. In een analyse, waarin van alle patiënten uit het onderzoek die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 12 maanden groter in de Enbrel-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk,  $p \leq 0,001$ ). Het effect van Enbrel op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten waarbij de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

Gemiddelde (SF) verandering in totale <i>Sharp-Score</i> op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde		
Tijd	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Maand 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SF = standaardfout.

a.  $p = 0,0001$ .

Behandeling met Enbrel resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

### *Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica*

De werkzaamheid van Enbrel bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg Enbrel vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïnccludeerd waarvan er 203 werden behandeld met Enbrel. In de grootste van deze onderzoeken (n=277) werden patiënten geïnccludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS)  $\geq 30$  voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van  $\geq 30$  voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen over de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroïden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylopoetica van de wervelkolom werden niet geïnccludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden gedurende 6 maanden tweemaal per week subcutaan toegediend bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een  $\geq 20\%$  verbetering op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)-gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS-70 responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel al vanaf 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek		
	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Spondylitis ankylopoetica-respons		
ASAS 20		
2 weken	22	46 <sup>a</sup>
3 maanden	27	60 <sup>a</sup>
6 maanden	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 weken	7	24 <sup>a</sup>
3 maanden	13	45 <sup>a</sup>
6 maanden	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 weken	2	12 <sup>b</sup>
3 maanden	7	29 <sup>b</sup>
6 maanden	5	28 <sup>b</sup>
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die Enbrel toegediend kregen waren de klinische responsen aanwezig bij de eerste controle (na 2 weken) en bleven gedurende 6 maanden therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee 25 mg SC injecties) eenmaal per week toegediend versus 25 mg Enbrel tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het eenmaal per week 50 mg doseringsregime en het tweemaal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

### Onderzoek 1

De werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg Enbrel of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg Enbrel kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten van week 12 weer.

**Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd onderzoek naar nr-AxSpa: percentage patiënten dat de eindpunten bereikte**

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Enbrel n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Van sommige patiënten werden de volledige gegevens voor elk eindpunt niet ontvangen

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ ; b:  $< 0,01$  en c:  $< 0,05$ ; respectievelijk tussen Enbrel en placebo

In week 12 werd er een statistisch significante verbetering waargenomen in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacaal (SI-) gewricht zoals gemeten aan de hand van MRI bij patiënten die Enbrel kregen. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,8 voor patiënten behandeld met Enbrel (n=95) versus 0,8 voor patiënten behandeld met placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met Enbrel behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht (n=153) en 1,40 voor de wervelkolom (n=154).

Enbrel vertoonde een statistisch significante grotere verbetering in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo bij de meeste vragenlijsten over gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en fysieke functie, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), score voor EuroQol 5D algemene gezondheidstoestand en score voor SF-36 fysieke component.

Patiënten met nr-AxSpa die Enbrel kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.



## Onderzoek 2

In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden zijn de stopzetting en herhalingsbehandeling van Enbrel geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label Enbrel 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliitis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP] >3 mg/l), en actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van Enbrel. Patiënten bij wie een opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met  $\geq 1$  opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van Enbrel.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met Enbrel voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met Enbrel stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1),  $p < 0,0001$ .

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

### *Volwassen patiënten met plaque psoriasis*

Enbrel wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI <50 of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van Enbrel versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen Enbrel met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van Enbrel onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de

onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep die PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) na 12 weken.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten  $\geq 18$  jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar  $\geq 10\%$  van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdtwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg Enbrel (n=57) of placebo (n=55) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel-doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label tweemaal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel eenmaal per week gedurende 12 additionele weken.

In onderzoek 1 bereikte van de met Enbrel behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons na 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Na 24 weken, had 56% van de patiënten in de met Enbrel behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

### Responsen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4

Respons (%)	-----Onderzoek 2----- -----				-----Onderzoek 3----- -----			-----Onderzoek 4----- -----			
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel----- 25 mg      50 mg 2x/week    2x/week n =    n =    n =    n = 162   162   164   164 wk    wk    wk    wk 12    24 <sup>a</sup> 12    24 <sup>a</sup>				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel----- 25 mg      50 mg 2x/week    2x/week n = 196    n = 196 wk 12      wk 12		Placeb o n = 46 wk 12	-----Enbrel----- 50 mg      50 mg 1x/week    1x/week n = 96      n = 90 wk 12      wk 24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*p ≤ 0,0001 vergeleken met placebo

- Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die Enbrel kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die na 24 weken een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI ≥ 150% van de basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden.

Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herhalingsbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek zette de verbetering in PASI 75-respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) (p<0,0001). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

In open-label langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin Enbrel werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen 'baseline' ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

### *Antilichamen tegen Enbrel*

In het serum van een aantal met etanercept behandelde personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn allemaal niet-neutraliserend en zijn in het algemeen van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

In klinisch onderzoek tot 12 maanden bij personen die met toegelaten doses etanercept werden behandeld, waren de cumulatieve percentages van anti-etanercept-antilichamen ongeveer 6% van de personen met reumatoïde artritis, 7,5% van de personen met arthritis psoriatica, 2% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9,7% van de kinderen met psoriasis en 4,8% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht neemt in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar) het aandeel van personen die antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald echter gewoonlijk minder dan 7% bij personen met reumatoïde artritis en bij personen met psoriasis.

In een langetermijnonderzoek naar psoriasis waarbij patiënten tweemaal per week 50 mg gedurende 96 weken kregen, was de incidentie van antilichamen die werden waargenomen bij elke meting tot ongeveer 9%.

### Pediatrische patiënten

#### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdaal, ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison (<0,2 mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) Enbrel subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van Enbrel of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verbetering in ten minste drie uit zes en  $\geq 30\%$  verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en  $\geq 30\%$  verbetering in niet meer dan één uit zes JCA kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op Enbrel bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ( $p=0,007$ ). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte  $\geq 116$  dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op Enbrel bleven verder van maand 3 tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van Enbrel gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van Enbrel-monotherapie (n=103), Enbrel plus methotrexaat (n=294), of methotrexaatmonotherapie (n=197) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8% versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek (n=127) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoartritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met Enbrel in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende 8 jaar werden gevolgd. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten Enbrel; 7 (6%) patiënten waren gestopt met de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met Enbrel; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met Enbrel, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief Enbrel gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en  $\geq 30\%$  verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van Enbrel tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met Enbrel vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met Enbrel een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om verlaging van de aanbevolen dosering van Enbrel te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score  $\geq 3$ , betrekking hebbend op  $\geq 10\%$  van het BSA, en PASI  $\geq 12$ ). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar Enbrel een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z. PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

### Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, uitkomsten na 12 weken

	Enbrel 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  vergeleken met placebo.

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar Enbrel. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van Enbrel 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken.

Langetermijnervaring met Enbrel was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

### Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg Enbrel was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers  $1,65 \pm 0,66$  µg/ml en was de oppervlakte onder de curve  $235 \pm 96,6$  µg•u/ml.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren respectievelijk  $C_{max}$  van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{min}$  van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg•u/l vs. 316 mg•u/l. In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* 466 µg•u/ml en 474 µg•u/ml voor respectievelijk 50 mg Enbrel eenmaal per week (N= 154) en 25 mg tweemaal per week (N = 148).

## Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

## Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van Enbrel vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

## Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

## Bijzondere patiëntgroepen

### *Nierinsufficiëntie*

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

### *Leverinsufficiëntie*

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

### *Ouderen*

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

## Pediatrische patiënten

### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In een onderzoek naar polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis met Enbrel kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg Enbrel/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze

gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische onderzoeken met Enbrel was er geen duidelijke dosislimiterende of doelorgaantoxiciteit. Enbrel wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Enbrel induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.000 mg/kg. Enbrel lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder

Mannitol (E421)

Sucrose

Trometamol

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond voor 6 uur bij temperaturen tot maximaal 25°C na reconstitutie. Uit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartijden en de bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal niet langer zijn dan 6 uur bij temperaturen tot maximaal 25°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Enbrel kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.



## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van kleurloos glas (2 ml, type-I-glas) met rubberen stoppen, aluminium afdichtingen en plastic flip-off-dopjes.

Dozen bevatten 4 injectieflacons Enbrel met 8 alcoholdoekjes.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor gebruik en verwerking

Enbrel wordt voor gebruik gereconstitueerd met 1 ml water voor injecties en wordt toegediend door middel van een subcutane injectie. Enbrel bevat geen antibacterieel bewaarmiddel. Een met water voor injecties aangemaakte oplossing moet daarom zo snel mogelijk en binnen zes uur na reconstitutie worden toegediend. De oplossing dient helder en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin te zijn, zonder klontertjes, vlokken of deeltjes. Wat wit schuim kan in de injectieflacon achterblijven – dit is normaal. Enbrel dient niet te worden gebruikt als al het poeder in de injectieflacon niet binnen 10 minuten is opgelost. Als dit het geval is, begin dan opnieuw met een andere injectieflacon.

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de gereconstitueerde Enbrel-injectieflacon worden gegeven in de bijsluiters, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 03 februari 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 25 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Het poeder is wit. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Reumatoïde artritis

Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op ‘disease-modifying antirheumatic drugs’, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren.

Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Enbrel, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgenonderzoek gemeten wordt, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

#### Juvenile idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

### Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen bij wie de respons op eerdere ‘disease-modifying antirheumatic drug’-therapie onvoldoende is gebleken. Enbrel heeft laten zien dat het het lichamelijke functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

### Axiale spondyloarthritis

#### *Spondylitis ankylopoetica (SA)*

Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie ontoereikend was.

#### *Niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangegeven door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of met magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's).

### Plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet A-licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

### Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fototherapieën.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Enbrel dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Enbrel behandelde patiënten dient een ‘Patiëntenkaart’ te worden gegeven.

Enbrel is beschikbaar in sterktes van 10, 25 en 50 mg.

### Dosering

#### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend. Ook 50 mg Enbrel, eenmaal per week toegediend, is veilig en effectief gebleken (zie rubriek 5.1).

#### *Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg Enbrel eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

### *Plaque psoriasis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg gebruikt worden, indien nodig gevolgd door een dosering van 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Enbrel dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, tot maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd is, dient bovenstaande richtlijn over de behandelduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week te zijn.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

#### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Dosering en wijze van toediening zijn hetzelfde als voor volwassenen in de leeftijd van 18 – 64 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Juvenile idiopathische artritis (JIA)

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis), tweemaal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gegeven.

Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

De injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met JIA die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie juvenile idiopathische artritis.

#### *Plaque psoriasis bij kinderen (leeftijd 6 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie plaque psoriasis.

## Wijze van toediening

Enbrel wordt toegediend door middel van een subcutane injectie. Enbrel poeder voor oplossing dient vóór gebruik gereconstitueerd te worden in 1 ml oplosmiddel (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de gereconstitueerde Enbrel-injectieflacon worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'. Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriosis en legionellose, zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief *Protozoa*). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties, zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes.

#### Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Enbrel dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op

de ‘Patiëntenkaart’ te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op valsnegatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt aangetoond, mag een therapie met Enbrel niet begonnen worden. Als inactieve (‘latente’) tuberculose wordt aangetoond, dient, in overeenstemming met lokale aanbevelingen, een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Enbrel-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als verschijnselen/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

### Hepatitis B-reactivering

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief Enbrel, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de therapie met Enbrel wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Enbrel bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die een HBV-infectie ontwikkelen, moet Enbrel worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

### Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Enbrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Er is geen klinisch voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra afgeraden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van Enbrel zijn vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Enbrel onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart.

## Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunrespons moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met immunosuppressie zijn niet geëvalueerd.

## Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

### *Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)*

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling  $\leq 18$  jaar oud), waaronder Enbrel. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

### *Huidkankers*

Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Postmarketinggevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

## Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die Enbrel krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Enbrel kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

## Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

## Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Enbrel die een voorgeschiedenis hebben van bloedbeeldafwijkingen. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloedbeeldafwijkingen of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloedbeeldafwijkingen worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

## Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

## Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van Enbrel met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van Enbrel in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van Enbrel op de lange termijn in combinatie met andere 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.



## Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

## Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen.

## Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met Enbrel of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was Enbrel niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met Enbrel was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Enbrel niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

## Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met Enbrel werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat Enbrel een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met Enbrel behandeld werden dan in de controlegroep. Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

## Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

## Bijzondere patiëntgroepen

### *Ouderen*

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die Enbrel kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

### *Pediatrische patiënten*

### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie (zie 'Vaccinaties' hierboven).

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met Enbrel en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met Enbrel, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met Enbrel en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die naast methotrexaat alleen behandeld werden met Enbrel (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie Enbrel en anakinra en deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan Enbrel was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen Enbrel of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

### Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

### Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboorteafwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek dat zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n=370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n=164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboorteafwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er

is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n=425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n=3497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Enbrel dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

### Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met Enbrel te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Enbrel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor Enbrel. TNF-antagonisten, zoals Enbrel, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met Enbrel. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie.

Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van Enbrel. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en vasculitis.

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovenste luchtweginfectie, bronchitis, cystitis, huidinfectie)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, <i>Protozoa</i> -, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i> )*		Hepatitis B-reactivering, listeria
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastische anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagactivatiesyndroom)*
Immuunsysteem aandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), auto-antilichaamvorming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielencytoplasma-antilichaamgeassocieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoïdose		Verergering van symptomen van dermatomyositis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie,		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoeningen			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoeningen			Vergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		
Maagdarmstelselaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en gelaandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immunhepatitis*		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson-syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoelighedsvasculitis), erythema multiforme, lichenoïde reacties	Toxische epidermale necrolyse	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie				

\*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen*

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met Enbrel gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met Enbrel in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische

onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel behandelde patiënten met arthritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica werden 6 maligniteiten gemeld onder de met Enbrel behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met Enbrel behandeld werden in dubbelblinde en open-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld.

In een groep van 7416 met Enbrel behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode werden ook meldingen ontvangen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de plaats van injectie*

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met Enbrel werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% vs. 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met Enbrel behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten zoals corticosteroïden of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, tezamen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met Enbrel behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

#### *Ernstige infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met Enbrel behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenzweer, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen Enbrel, of alleen methotrexaat of met Enbrel in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van Enbrel en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met Enbrel en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciitis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met Enbrel bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) in aanvulling op hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met Enbrel zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met Enbrel, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die Enbrel kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met *Pneumocystis* pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

#### *Auto-antilichamen*

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ( $\geq 1:40$ ) hoger bij de met Enbrel behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met Enbrel vergeleken met 4% van de met placebo behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met Enbrel behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met Enbrel was de proportie die anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met Enbrel op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

#### *Pancytopenie en aplastische anemie*

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Interstitiële longaandoening*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

#### *Gelijktijdige behandeling met anakinra*

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met Enbrel en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met Enbrel behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $< 1.000 / \text{mm}^3$ ). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Verhoogde leverenzymen*

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

### *Auto-immuunhepatitis*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

### Pediatrische patiënten

#### *Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinisch onderzoek met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd, omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze Enbrel kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, open-label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende open-label extensitherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

#### *Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis*

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Een patiënt met



reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg Enbrel subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen antidotum bekend voor Enbrel.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa-(TNF- $\alpha$ -) remmers, ATC-code: L04AB01

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde spiegels van TNF zijn ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaste huid.

Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van cross-linking aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren zoals etanercept bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptor. Daarenboven zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

#### Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, twee onderzoeken met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis, 4 onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met kinderen met plaque psoriasis.

##### *Volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel of

placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met Enbrel na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: Enbrel 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: Enbrel 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden;  $p \leq 0,01$  Enbrel versus placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

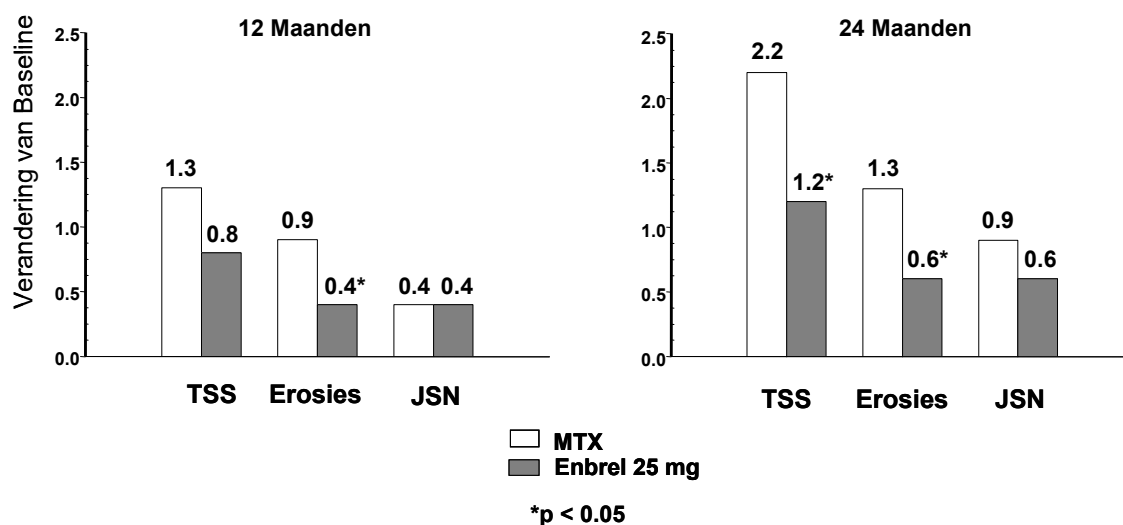
Ongeveer 15% van de patiënten die Enbrel kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placeboarm. Onder patiënten die Enbrel kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Enbrel was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïnccludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met Enbrel vergeleken met controlepatiënten na 3 en 6 maanden.

Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open-label verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief-gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de trial en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken, die gezien werd met 25 mg Enbrel was vergelijkbaar met de vorige twee onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg Enbrel resulteerde in een substantiële verbetering na 12 maanden, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg Enbrel had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Enbrel 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en Enbrel in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

### Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat bij patiënten met RA die <3 jaar voortduurt



In een ander actief-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van Enbrel en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 ‘disease-modifying antirheumatic drug’ (DMARD) anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores na zowel 24 en 52 weken dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

**Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt**

Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
<b>ACR-response</b>			
<b>n<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Aanvangsscore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Week 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd.

b: Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.

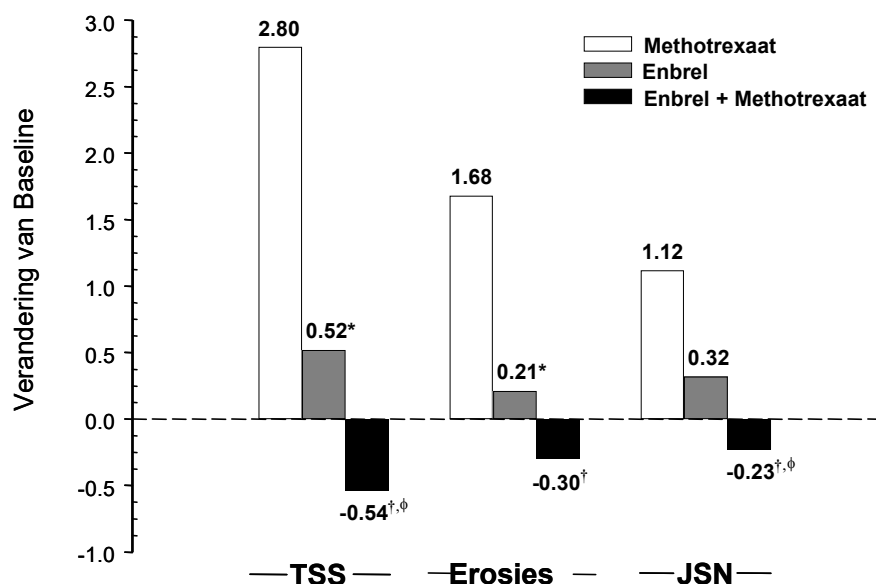
c: Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en ϕ = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de Enbrel-groep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

## Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: \* =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel



vs. methotrexaat, <sup>†</sup> =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en <sup>φ</sup> =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel.

Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van Enbrel-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden geobserveerd.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 24 maanden hoger in de groep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen Enbrel of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%;  $p < 0,05$ ). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ( $p < 0,05$ ). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

### *Volwassen patiënten met arthritis psoriatica*

De werkzaamheid van Enbrel was vastgesteld in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica ( $\geq 3$  gezwollen gewrichten en  $\geq 3$  gevoelige gewrichten) in ten minste één van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie  $\geq 2$  cm in diameter. De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende  $\geq 2$  maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat  $\leq 25$  mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden tweemaal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisebepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis). Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn open-label verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, 50- en 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

**Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial**

Arthritis psoriatica-respons	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Maand 3	15	59 <sup>b</sup>
Maand 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Maand 3	4	38 <sup>b</sup>
Maand 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Maand 3	0	11 <sup>b</sup>
Maand 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Maand 3	31	72 <sup>b</sup>
Maand 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel subcutaan tweemaal per week

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs. placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen waren de klinische responsen duidelijk bij de eerste controle (na 4 weken) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Enbrel was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ( $p < 0,001$ ) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met Enbrel, in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ ).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica onderzoek geëvalueerd.

Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en na 6, 12 en 24

maanden. De gemodificeerde TSS na 12 maanden is weergegeven in onderstaande tabel. In een analyse, waarin van alle patiënten uit het onderzoek die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS verandering  $\leq 0,5$ ) na 12 maanden groter in de Enbrel-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk,  $p \leq 0,001$ ). Het effect van Enbrel op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten waarbij de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

**Gemiddelde (SF) verandering in totale *Sharp-Score* op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde**

Tijd	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Maand 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SF = standaardfout.

a.  $p = 0,0001$ .

Behandeling met Enbrel resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

#### *Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica*

De werkzaamheid van Enbrel bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg Enbrel vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïnccludeerd waarvan er 203 werden behandeld met Enbrel. In de grootste van deze onderzoeken ( $n=277$ ) werden patiënten geïnccludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van  $\geq 30$  voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van  $\geq 30$  voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen over de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroiden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylopoetica van de wervelkolom werden niet geïnccludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden gedurende 6 maanden tweemaal per week subcutaan toegediend bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een  $\geq 20\%$  verbetering op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel al vanaf 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek		
	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Spondylitis ankylopoetica-respons		
ASAS 20		
2 weken	22	46 <sup>a</sup>
3 maanden	27	60 <sup>a</sup>
6 maanden	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 weken	7	24 <sup>a</sup>
3 maanden	13	45 <sup>a</sup>
6 maanden	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 weken	2	12 <sup>b</sup>
3 maanden	7	29 <sup>b</sup>
6 maanden	5	28 <sup>b</sup>
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die Enbrel toegediend kregen waren de klinische responsen aanwezig bij de eerste controle (na 2 weken) en bleven gedurende 6 maanden therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee 25 mg SC injecties) eenmaal per week toegediend versus 25 mg Enbrel tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het eenmaal per week 50 mg doseringsregime en het tweemaal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

#### *Volwassen patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

##### Onderzoek 1

De werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg Enbrel of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg Enbrel kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten van week 12 weer.



**Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd onderzoek naar nr-AxSpa: percentage patiënten dat de eindpunten bereikte**

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Enbrel n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Van sommige patiënten werden de volledige gegevens voor elk eindpunt niet ontvangen

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ ; b:  $< 0,01$  en c:  $< 0,05$ ; respectievelijk tussen Enbrel en placebo

In week 12 werd er een statistisch significante verbetering waargenomen in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacaal (SI-) gewricht zoals gemeten aan de hand van MRI bij patiënten die Enbrel kregen. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,8 voor patiënten behandeld met Enbrel (n=95) versus 0,8 voor patiënten behandeld met placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met Enbrel behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht (n=153) en 1,40 voor de wervelkolom (n=154).

Enbrel vertoonde een statistisch significante grotere verbetering in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo bij de meeste vragenlijsten over gezondheidsgelateerde levenskwaliteit en fysieke functie, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), score voor EuroQol 5D algemene gezondheidstoestand en score voor SF-36 fysieke component.

Patiënten met nr-AxSpa die Enbrel kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

## Onderzoek 2

In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden zijn de stopzetting en herhalingsbehandeling van Enbrel geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label Enbrel 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliitis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP]  $> 3$  mg/l), en actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erytrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van Enbrel. Patiënten bij wie een

opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met  $\geq 1$  opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van Enbrel.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met Enbrel voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met Enbrel stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1),  $p < 0,0001$ .

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

#### *Volwassen patiënten met plaque psoriasis*

Enbrel wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI  $< 50$  of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van Enbrel versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen Enbrel met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van Enbrel onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep die PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) na 12 weken.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten  $\geq 18$  jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar  $\geq 10\%$  van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdtwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg Enbrel ( $n=57$ ) of placebo ( $n=55$ ) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel-doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label tweemaal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel eenmaal per week gedurende 12 additionele weken.

In onderzoek 1 bereikte van de met Enbrel behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons na 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Na 24 weken, had 56% van de patiënten in de met Enbrel behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

**Responsen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4**

Respons (%)	-----Onderzoek 2----- -----				-----Onderzoek 3----- -----				-----Onderzoek 4----- -----		
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Placebo o wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2x/week n = 162 wk 12	50 mg 2x/week n = 162 wk 24 <sup>a</sup>	25 mg 2x/week n = 164 wk 12	50 mg 2x/week n = 164 wk 24 <sup>a</sup>		25 mg 2x/week n = 196 wk 12	50 mg 2x/week n = 196 wk 12		50 mg 1x/week n = 96 wk 12	50 mg 1x/week n = 90 wk 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  vergeleken met placebo

- Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die Enbrel kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die na 24 weken een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound ( $\text{PASI} \geq 150\%$  van de basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden.

Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herhalingsbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek zette de verbetering in PASI 75-respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

In open-label langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin Enbrel werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen ‘baseline’ ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

#### *Antilichamen tegen Enbrel*

In het serum van een aantal met etanercept behandelde personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn allemaal niet-neutraliserend en zijn in het algemeen van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

In klinisch onderzoek tot 12 maanden bij personen die met toegelaten doses etanercept werden behandeld, waren de cumulatieve percentages van anti-etanercept-antilichamen ongeveer 6% van de personen met reumatoïde artritis, 7,5% van de personen met arthritis psoriatica, 2% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9,7% van de kinderen met psoriasis en 4,8% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht neemt in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar) het aandeel van personen die antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald echter gewoonlijk minder dan 7% bij personen met reumatoïde artritis en bij personen met psoriasis.

In een langetermijnonderzoek naar psoriasis waarbij patiënten tweemaal per week 50 mg gedurende 96 weken kregen, was de incidentie van antilichamen, die werden waargenomen bij elke meting, tot ongeveer 9%.

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyarthritis, pauciarthritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdaal, ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison ( $< 0,2$  mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) Enbrel subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van Enbrel of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verbetering in ten minste drie uit zes en  $\geq 30\%$  verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en erytrocytenbezinkingssnelheid (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en  $\geq 30\%$  verbetering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op Enbrel bleven opvlamming van

de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ( $p=0,007$ ). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte  $\geq 116$  dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op Enbrel bleven verder van maand 3 tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van Enbrel gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van Enbrel-monotherapie ( $n=103$ ), Enbrel plus methotrexaat ( $n=294$ ), of methotrexaatmonotherapie ( $n=197$ ) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8% versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek ( $n=127$ ) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoarthritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met Enbrel in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende 8 jaar werden gevolgd. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten Enbrel; 7 (6%) patiënten waren gestopt de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met Enbrel; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met Enbrel, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief Enbrel gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en  $\geq 30\%$  verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van Enbrel tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met Enbrel vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met Enbrel een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om verlaging van de aanbevolen dosering van Enbrel te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score  $\geq 3$ , betrekking hebbend op  $\geq 10\%$  van het BSA, en PASI  $\geq 12$ ). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar Enbrel een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z. PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

<b>Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, uitkomsten na 12 weken</b>		
	<b>Enbrel 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  vergeleken met placebo.

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar Enbrel. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van Enbrel 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken.

Langetermijnervaring met Enbrel was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

### Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg Enbrel was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  en was de oppervlakte onder de curve  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ .

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren

respectievelijk  $C_{\max}$  van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg•u/l vs. 316 mg•u/l). In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* 466 µg•u/ml en 474 µg•u/ml voor respectievelijk 50 mg Enbrel eenmaal per week (N= 154) en 25 mg tweemaal per week (N = 148).

### Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

### Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van Enbrel vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

### Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Ouderen*

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

### Pediatrische patiënten

#### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In een onderzoek naar polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis met Enbrel kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg Enbrel/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de toxicologische onderzoeken met Enbrel was er geen duidelijke dosislimiterende of doelorgaantoxiciteit. Enbrel wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Enbrel induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.000 mg/kg. Enbrel lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Mannitol (E421)

Sucrose

Trometamol

#### Oplosmiddel

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond voor 6 uur bij temperaturen tot maximaal 25°C na reconstitutie. Uit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartijden en de bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal niet langer zijn dan 6 uur bij temperaturen tot maximaal 25°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.



## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Enbrel kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van kleurloos glas (2 ml, type-I-glas) met rubberen stoppen, aluminium afdichtingen en plastic flip-off-dopjes. Enbrel wordt geleverd met voorgevulde spuit en die water voor injecties bevatten. De spuit is van type-I-glas.

Dozen bevatten 4, 8 of 24 injectieflacons Enbrel met 4, 8 of 24 voorgevulde spuit, 4, 8 of 24 naalden, 4, 8 of 24 hulpstukken voor op de injectieflacon en 8, 16 of 48 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor gebruik en verwerking

Enbrel wordt voor gebruik gereconstitueerd met 1 ml water voor injecties en wordt toegediend door middel van een subcutane injectie. Enbrel bevat geen antibacterieel bewaarmiddel. Een met water voor injecties aangemaakte oplossing moet daarom zo snel mogelijk en binnen zes uur na reconstitutie worden toegediend. De oplossing dient helder en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin te zijn, zonder klontertjes, vlokken of deeltjes. Wat wit schuim kan in de injectieflacon achterblijven – dit is normaal. Enbrel dient niet te worden gebruikt als al het poeder in de injectieflacon niet binnen 10 minuten is opgelost. Als dit het geval is, begin dan opnieuw met een andere injectieflacon.

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de gereconstitueerde Enbrel-injectieflacon worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/003  
EU/1/99/126/004  
EU/1/99/126/005

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 03 februari 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Reumatoïde artritis

Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op ‘disease-modifying antirheumatic drugs’, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren.

Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Enbrel, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgenonderzoek gemeten wordt, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

#### Juveniele idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

#### Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen bij wie de respons op eerdere ‘disease-modifying antirheumatic drug’-therapie onvoldoende is gebleken. Enbrel heeft laten zien dat het het lichamelijk functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

#### Axiale spondyloarthritis

##### *Spondylitis ankylopoetica (SA)*

Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie ontoereikend was.

##### *Niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangegeven door een verhoogd C-reef proteïne (CRP) en/of met magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's).

#### Plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet A-licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

#### Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fototherapieën.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Enbrel dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of psoriasis, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Enbrel behandelde patiënten dient een ‘Patiëntenkaart’ te worden gegeven.

Enbrel is beschikbaar in sterktes van 10, 25 en 50 mg.

#### Dosering

##### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend. Ook 50 mg Enbrel, eenmaal per week toegediend, is veilig en effectief gebleken (zie rubriek 5.1).

##### *Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg Enbrel eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

#### *Plaque psoriasis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg gebruikt worden, indien nodig gevolgd door een dosering van 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Enbrel dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, tot maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd is, dient bovenstaande richtlijn over de behandelduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week te zijn.

#### Bijzondere patiëntgroepen

##### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

##### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Dosering en wijze van toediening zijn hetzelfde als voor volwassenen in de leeftijd van 18 – 64 jaar.

##### *Pediatrische patiënten*

De dosering van Enbrel voor kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht. Patiënten die minder dan 62,5 kg wegen, moeten nauwkeurig gedoseerd worden op basis van mg/kg gebruikmakend van het poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of het poeder voor oplossing voor injectie (zie hieronder de dosering voor specifieke indicaties). Patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen gedoseerd worden met een vaste dosis met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### *Juvenile idiopathische arthritis (JIA)*

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis) tweemaal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gegeven.

Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

De injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met JIA die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie juvenile idiopathische arthritis.

##### *Plaque psoriasis bij kinderen (leeftijd 6 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie plaque psoriasis.

#### Wijze van toediening

Enbrel wordt toegediend door middel van een subcutane injectie (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'. Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriosis en legionellose, zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief *Protozoa*). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes.

#### Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Enbrel dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op valsnegatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt aangetoond, mag een therapie met Enbrel niet begonnen worden. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient, in overeenstemming met lokale aanbevelingen, een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Enbrel-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als verschijnselen/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

#### Hepatitis B-reactivering

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen inclusief Enbrel, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de therapie met Enbrel wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Enbrel bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die HBV-infectie ontwikkelen, moet Enbrel worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

#### Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Enbrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

#### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Er is geen klinisch voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra afgeraden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

## Allergische reacties

Het naalddopje van de voorgevulde spuit bevat latex (droog natuurlijk rubber) dat overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken bij aanraking of wanneer Enbrel wordt toegediend aan personen met een bekende of mogelijke overgevoeligheid voor latex.

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van Enbrel zijn vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Enbrel onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart.

## Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunrespons moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met immunosuppressie zijn niet geëvalueerd.

## Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

### *Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)*

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling  $\leq 18$  jaar oud), waaronder Enbrel. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.



### Huidkankers

Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Postmarketinggevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

### Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die Enbrel krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Enbrel kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

### Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

### Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Enbrel die een voorgeschiedenis hebben van bloedbeeldafwijkingen. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloedbeeldafwijkingen of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloedbeeldafwijkingen worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

### Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie, en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

## Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van Enbrel met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van Enbrel in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van Enbrel op de lange termijn in combinatie met andere ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

## Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

## Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen.

## Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met Enbrel of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was Enbrel niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met Enbrel was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Enbrel niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

## Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met Enbrel werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat Enbrel een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met Enbrel behandeld werden dan in de controlegroep. Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

## Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

## Bijzondere patiëntgroepen

### *Ouderen*

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die Enbrel kregen en jongere patiënten.

Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

### *Pediatrische patiënten*

#### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie (zie 'Vaccinaties' hierboven).

#### Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met Enbrel en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met Enbrel, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met Enbrel en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die naast methotrexaat alleen behandeld werden met Enbrel (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie Enbrel en anakinra en deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan Enbrel was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen Enbrel of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

### Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-*

*steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling

##### Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek dat zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n=370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n=164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n=425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n=3497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Enbrel dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

##### Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met gebruik van Enbrel te staken, rekening houdend met voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Enbrel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor Enbrel. TNF-antagonisten, zoals Enbrel, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met Enbrel. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie. Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van Enbrel. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en vasculitis.

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovenstelu chtweginfec tie, bronchitis, cystitis, huidinfecti e)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, <i>Protozoa</i> -, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i> )*		Hepatitis B- reactivering, listeria
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarci noom (zie rubriek 4.4), Kaposi- sarcoom
Bloed- en lymfestelselaan doeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastisch e anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagacti vatiesyndroom) *
Immuunsysteem aandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuida doeningen), auto- antilichaamv orming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielen- cytoplasma- antilichaamgeassoc ieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylacti sche reacties (waaronder angio- oedeem, bronchospasme), sarcoïdose		Verergering van symptomen van dermatomyositi s
Zenuwstelselaan doeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multipale sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain- Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoening en			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoening en			Verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsste lsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmlaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en galblaandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immuunhepatitis*		
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson-syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoeligheidsvasculitis), erythema multiforme, lichenoïde reacties	Toxische epidermale necrolyse	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie				

\*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen*

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met Enbrel gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met Enbrel in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel-behandelde patiënten met artritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met Enbrel behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met Enbrel behandeld werden in dubbelblinde en open-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld.

In een groep van 7416 met Enbrel behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode werden ook meldingen ontvangen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

### *Reacties op de plaats van injectie*

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met Enbrel werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% vs. 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met Enbrel behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten zoals corticosteroïden of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, tezamen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met Enbrel behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

### *Ernstige infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met Enbrel behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenzweer, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen Enbrel, of alleen methotrexaat of met Enbrel in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van Enbrel en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in de infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met Enbrel en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciitis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met Enbrel bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) in aanvulling op hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met Enbrel zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met Enbrel, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die Enbrel kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met *Pneumocystis* pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).



#### *Auto-antilichamen*

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ( $\geq 1:40$ ) hoger bij de met Enbrel behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met Enbrel vergeleken met 4% van de met placebo behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met Enbrel behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met Enbrel was de proportie die anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met Enbrel op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

#### *Pancytopenie en aplastische anemie*

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Interstitiële longaandoening*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

#### *Gelijktijdige behandeling met anakinra*

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met Enbrel en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met Enbrel behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $< 1.000 / \text{mm}^3$ ). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Verhoogde leverenzymen*

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

#### *Auto-immuunhepatitis*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

## Pediatrische patiënten

### *Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinisch onderzoek met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd, omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze Enbrel kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, open-label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende open-label extensiotherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

### *Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis*

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Een patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg Enbrel subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen antidotum bekend voor Enbrel.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa-(TNF- $\alpha$ -) remmers, ATC-code: L04AB01

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde spiegels van TNF zijn ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaste huid.

Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF.

TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van cross-linking aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren zoals etanercept bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptor. Daarenboven zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

#### Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, twee onderzoeken met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloartritis, 4 onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met kinderen met plaque psoriasis.

##### *Volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met Enbrel na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: Enbrel 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: Enbrel 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden;  $p \leq 0,01$  Enbrel versus placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

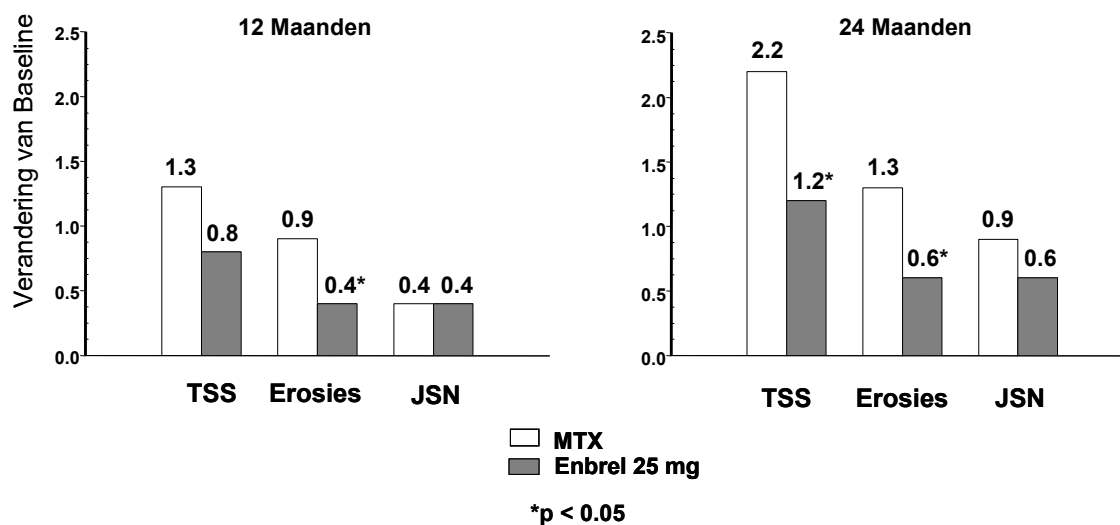
Ongeveer 15% van de patiënten die Enbrel kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placebo-arm. Onder patiënten die Enbrel kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Enbrel was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïncordeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met Enbrel vergeleken met controlepatiënten na 3 en 6 maanden.

Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open-label verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief-gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de trial en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken, die gezien werd met 25 mg Enbrel was vergelijkbaar met de vorige twee onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg Enbrel resulteerde in een substantiële verbetering na 12 maanden, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg Enbrel had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Enbrel 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en Enbrel in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

## Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat bij patiënten met RA die <3 jaar voortduurt



In een ander actief-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van Enbrel en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores na zowel 24 en 52 weken dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

### Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt

Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
<b>ACR-response</b>			
n <sup>a</sup>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Aanvangsscore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Week 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

## Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt

a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd.

b: Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.

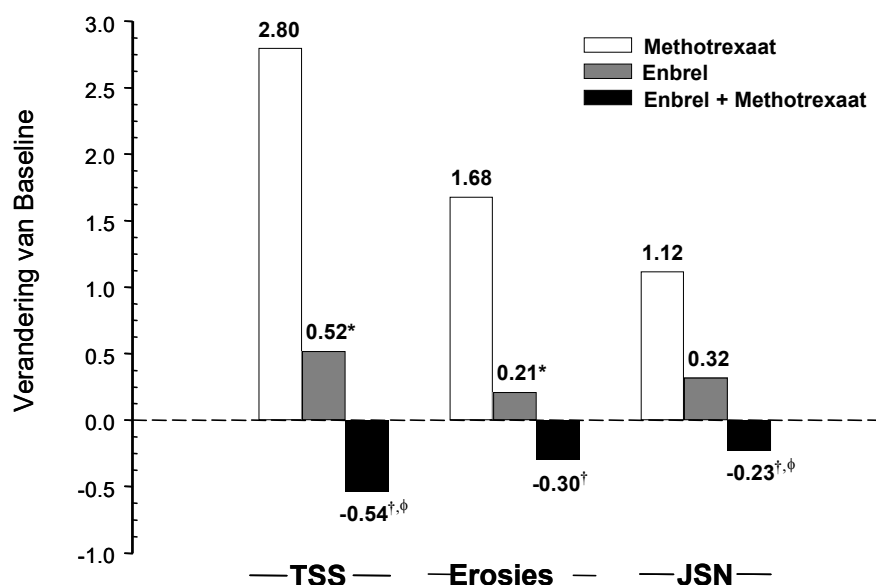
c: Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en  $\phi = p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de Enbrel-groep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

### Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: \* =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel vs. methotrexaat, † =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en  $\phi = p < 0,05$  voor



vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van Enbrel-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 24 maanden hoger in de groep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de

groepen die alleen Enbrel of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%;  $p < 0,05$ ). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ( $p < 0,05$ ). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

#### *Volwassen patiënten met arthritis psoriatica*

De werkzaamheid van Enbrel was vastgesteld in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica ( $\geq 3$  gezwollen gewrichten en  $\geq 3$  gevoelige gewrichten) in ten minste één van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie  $\geq 2$  cm in diameter. De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende  $\geq 2$  maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat  $\leq 25$  mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden tweemaal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis). Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn open-label verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, 50- en 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

<b>Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial</b>		
	Percentage van patiënten	
	Placebo	Enbrel <sup>a</sup>
Arthritis psoriatica-respons	n = 104	n = 101
<b>ACR 20</b>		
Maand 3	15	59 <sup>b</sup>
Maand 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Maand 3	4	38 <sup>b</sup>
Maand 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Maand 3	0	11 <sup>b</sup>
Maand 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Maand 3	31	72 <sup>b</sup>
Maand 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel subcutaan tweemaal per week

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. placebo  
 c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs. placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen waren de klinische responsen duidelijk bij de eerste controle (na 4 weken) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Enbrel was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ( $p < 0,001$ ) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met Enbrel, in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ ).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd. Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De gemodificeerde TSS na 12 maanden is weergegeven in onderstaande tabel. In een analyse, waarin van alle patiënten uit het onderzoek die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS verandering  $\leq 0,5$ ) na 12 maanden groter in de Enbrel-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk,  $p \leq 0,001$ ). Het effect van Enbrel op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten waarbij de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

Gemiddelde (SF) verandering in totale <i>Sharp-Score</i> op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde		
Tijd	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Maand 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SF = standaardfout.

a.  $p = 0,0001$ .

Behandeling met Enbrel resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

#### *Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica*

De werkzaamheid van Enbrel bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg Enbrel vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïnccludeerd waarvan er 203 werden behandeld met Enbrel. In de grootste van deze onderzoeken ( $n=277$ ) werden patiënten geïnccludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van  $\geq 30$  voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van  $\geq 30$  voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen over de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroïden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylopoetica van de wervelkolom werden niet geïnccludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden gedurende 6 maanden tweemaal per week subcutaan toegediend bij 138 patiënten.



De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een  $\geq 20\%$  verbetering op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel al vanaf 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

<b>Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek</b>		
	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Spondylitis ankylopoetica-respons		
ASAS 20		
2 weken	22	46 <sup>a</sup>
3 maanden	27	60 <sup>a</sup>
6 maanden	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 weken	7	24 <sup>a</sup>
3 maanden	13	45 <sup>a</sup>
6 maanden	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 weken	2	12 <sup>b</sup>
3 maanden	7	29 <sup>b</sup>
6 maanden	5	28 <sup>b</sup>
a: $p < 0,001$ , Enbrel vs. placebo		
b: $p = 0,002$ , Enbrel vs. placebo		

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die Enbrel toegediend kregen waren de klinische responsen aanwezig bij de eerste controle (na 2 weken) en bleven gedurende 6 maanden therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee 25 mg SC injecties) eenmaal per week toegediend versus 25 mg Enbrel tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het eenmaal per week 50 mg doseringsregime en het tweemaal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

#### *Volwassen patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

##### Onderzoek 1

De werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg Enbrel of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg Enbrel kregen. De ontsteking werd bij

aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten van week 12 weer.

**Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd onderzoek naar nr-AxSpa: percentage patiënten dat de eindpunten bereikte**

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Enbrel n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Van sommige patiënten werden de volledige gegevens voor elk eindpunt niet ontvangen

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ ; b:  $< 0,01$  en c:  $< 0,05$ ; respectievelijk tussen Enbrel en placebo

In week 12 werd er een statistisch significante verbetering waargenomen in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacaal (SI-) gewricht zoals gemeten aan de hand van MRI bij patiënten die Enbrel kregen. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,8 voor patiënten behandeld met Enbrel (n=95) versus 0,8 voor patiënten behandeld met placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met Enbrel behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht (n=153) en 1,40 voor de wervelkolom (n=154).

Enbrel vertoonde een statistisch significante grotere verbetering in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo bij de meeste vragenlijsten over gezondheidsgelateerde levenskwaliteit en fysieke functie, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), score voor EuroQol 5D algemene gezondheidstoestand en score voor SF-36 fysieke component.

Patiënten met nr-AxSpa die Enbrel kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

## Onderzoek 2

In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden zijn de stopzetting en herhalingsbehandeling van Enbrel geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label Enbrel 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliitis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP]  $> 3$  mg/l),

en actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van Enbrel. Patiënten bij wie een opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met  $\geq 1$  opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van Enbrel.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met Enbrel voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met Enbrel stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1),  $p < 0,0001$ .

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

#### *Volwassen patiënten met plaque psoriasis*

Enbrel wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI  $< 50$  of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van Enbrel versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen Enbrel met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van Enbrel onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep die PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) na 12 weken.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten  $\geq 18$  jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar  $\geq 10\%$  van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdtwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg Enbrel ( $n=57$ ) of placebo ( $n=55$ ) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel-doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg tweemaal per week);

patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label tweemaal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel eenmaal per week gedurende 12 additionele weken.

In onderzoek 1 bereikte van de met Enbrel behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons na 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Na 24 weken, had 56% van de patiënten in de met Enbrel behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

Responsen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4											
Respons (%)	-----Onderzoek 2----- -----					-----Onderzoek 3----- -----			-----Onderzoek 4----- -----		
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Placebo o n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2x/week		2x/week			2x/week	2x/week		1x/week	1x/week
		n = 162	n = 162	n = 164	n = 164		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
	12	24 <sup>a</sup>	12	24 <sup>a</sup>		12	12		12	24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  vergeleken met placebo

- Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die Enbrel kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die na 24 weken een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound ( $\text{PASI} \geq 150\%$  van de basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden.

Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herhalingsbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek zette de verbetering in PASI 75-respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

In open-label langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin Enbrel werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen 'baseline' ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

#### *Antilichamen tegen Enbrel*

In het serum van een aantal met etanercept behandelde personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn allemaal niet-neutraliserend en zijn in het algemeen van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

In klinisch onderzoek tot 12 maanden bij personen die met toegelaten doses etanercept werden behandeld, waren de cumulatieve percentages van anti-etanercept-antilichamen ongeveer 6% van de personen met reumatoïde artritis, 7,5% van de personen met arthritis psoriatica, 2% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9,7% van de kinderen met psoriasis en 4,8% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht neemt in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar) het aandeel van personen die antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald echter gewoonlijk minder dan 7% bij personen met reumatoïde artritis en bij personen met psoriasis.

In een langetermijnonderzoek naar psoriasis waarbij patiënten tweemaal per week 50 mg gedurende 96 weken kregen, was de incidentie van antilichamen, die werden waargenomen bij elke meting, tot ongeveer 9%.

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdaal, ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison ( $< 0,2$  mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) Enbrel subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van Enbrel of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten

met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verbetering in ten minste drie uit zes en  $\geq 30\%$  verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en  $\geq 30\%$  verbetering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op Enbrel bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ( $p=0,007$ ). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte  $\geq 116$  dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op Enbrel bleven verder van maand 3 tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van Enbrel gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van Enbrel-monotherapie ( $n=103$ ), Enbrel plus methotrexaat ( $n=294$ ), of methotrexaatmonotherapie ( $n=197$ ) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8% versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek ( $n=127$ ) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoartritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met Enbrel in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende 8 jaar werden gevolgd. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten Enbrel; 7 (6%) patiënten waren gestopt met de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met Enbrel; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met Enbrel, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief Enbrel gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en  $\geq 30\%$  verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van Enbrel tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met Enbrel vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met Enbrel een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om verlaging van de aanbevolen dosering van Enbrel te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score  $\geq 3$ , betrekking hebbend op  $\geq 10\%$  van het BSA, en PASI  $\geq 12$ ). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar Enbrel een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z. PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

#### **Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, uitkomsten na 12 weken**

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  vergeleken met placebo.

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar Enbrel. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van Enbrel 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken.

Langetermijnervaring met Enbrel was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

### Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid

is 76%. Bij twee doses per week zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg Enbrel was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  en was de oppervlakte onder de curve  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ .

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren respectievelijk  $C_{\text{max}}$  van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van  $297 \text{ mg}\cdot\text{u/l}$  vs.  $316 \text{ mg}\cdot\text{u/l}$ ). In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state*  $466 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en  $474 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  voor respectievelijk 50 mg Enbrel eenmaal per week (N = 154) en 25 mg tweemaal per week (N = 148).

### Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

### Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van Enbrel vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

### Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Ouderen*

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.



## Pediatrische patiënten

### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In een onderzoek naar polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis met Enbrel kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg Enbrel/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de toxicologische onderzoeken met Enbrel was er geen duidelijke dosislimiterende of doelorgaantoxiciteit. Enbrel wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Enbrel induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.000 mg/kg. Enbrel lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Natriumchloride  
L-argininehydrochloride  
Monobasisch dihydraatnatriumfosfaat  
Dibasisch dihydraatnatriumfosfaat  
Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Enbrel kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

De voorgevulde spuiten in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Spuut van kleurloos glas (type-I-glas) met roestvrijstalen naald, rubberen naalddopje en plastic zuiger. Dozen bevatten 4, 8, 12 of 24 voorgevulde spuiten met Enbrel en 4, 8, 12 of 24 alcoholdoekjes. Het naalddopje bevat droog natuurlijk rubber (latex) (zie rubriek 4.4).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Spuut van kleurloos glas (type-I-glas) met roestvrijstalen naald, rubberen naalddopje en plastic zuiger. Dozen bevatten 2, 4 of 12 voorgevulde spuiten met Enbrel en 2, 4 of 12 alcoholdoekjes. Het naalddopje bevat droog natuurlijk rubber (latex) (zie rubriek 4.4).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor injectie moet men de Enbrel voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 15 tot 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde spuit. De oplossing dient helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin te zijn, en kan kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17

1050 Brussel  
België

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/99/126/013  
EU/1/99/126/014  
EU/1/99/126/015  
EU/1/99/126/026

### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/99/126/016  
EU/1/99/126/017  
EU/1/99/126/018

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2000  
Datum van laatste verlenging: 03 februari 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 50 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Reumatoïde artritis

Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op ‘disease-modifying antirheumatic drugs’, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren.

Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Enbrel, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgenonderzoek gemeten wordt, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

#### Juveniele idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

#### Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen bij wie de respons op eerdere ‘disease-modifying antirheumatic drug’-therapie onvoldoende is gebleken. Enbrel heeft laten zien dat het het lichamelijk functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

#### Axiale spondyloarthritis

##### *Spondylitis ankylopoetica (SA)*

Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie ontoereikend was.

##### *Niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangegeven door een verhoogd C-reef proteïne (CRP) en/of met magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's).

#### Plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet A-licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

#### Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fototherapieën.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Enbrel dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Enbrel behandelde patiënten dient een ‘Patiëntenkaart’ te worden gegeven.

De Enbrel voorgevulde pen is beschikbaar in sterktes van 25 mg en 50 mg. Andere toedieningsvormen van Enbrel zijn beschikbaar in sterktes van 10 mg, 25 mg en 50 mg.

#### Dosering

##### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend. Ook 50 mg Enbrel, eenmaal per week toegediend, is veilig en effectief gebleken (zie rubriek 5.1).

##### *Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg Enbrel eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

#### *Plaque psoriasis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg gebruikt worden, indien nodig gevolgd door een dosering van 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Enbrel dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, tot maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd is, dient bovenstaande richtlijn over de behandelduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week te zijn.

#### Bijzondere patiëntgroepen

##### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

##### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Dosering en wijze van toediening zijn hetzelfde als voor volwassenen in de leeftijd van 18 – 64 jaar.

##### *Pediatrische patiënten*

De dosering van Enbrel voor kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht. Patiënten die minder dan 62,5 kg wegen, moeten nauwkeurig gedoseerd worden op basis van mg/kg gebruikmakend van het poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of het poeder voor oplossing voor injectie (zie hieronder de dosering voor specifieke indicaties). Patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen gedoseerd worden met een vaste dosis met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### *Juveniele idiopathische artritis (JIA)*

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis) tweemaal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gegeven.

Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

De injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met JIA die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie juveniele idiopathische artritis.

##### *Plaque psoriasis bij kinderen (leeftijd 6 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie plaque psoriasis.

#### Wijze van toediening

Enbrel wordt toegediend door middel van een subcutane injectie (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Gebruik van de gevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel'. Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriosis en legionellose, zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief *Protozoa*). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes.

## Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Enbrel dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op valsnegatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt aangetoond, mag een therapie met Enbrel niet begonnen worden. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient, in overeenstemming met lokale aanbevelingen, een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Enbrel-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als verschijnselen/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

## Hepatitis B-reactivering

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief Enbrel, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de therapie met Enbrel wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Enbrel bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die een HBV-infectie ontwikkelen, moet Enbrel worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

## Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Enbrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

## Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Er is geen klinisch voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra afgeraden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

## Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).



## Allergische reacties

Het naalddopje van de voorgevulde pen bevat latex (droog natuurlijk rubber) dat overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken bij aanraking of wanneer Enbrel wordt toegediend aan personen met een bekende of mogelijke overgevoeligheid voor latex.

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van Enbrel zijn vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Enbrel onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart.

## Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunrespons moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met immunosuppressie zijn niet geëvalueerd.

## Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

### *Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)*

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling  $\leq 18$  jaar oud), waaronder Enbrel. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

### *Huidkankers*

Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Postmarketinggevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

### Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die Enbrel krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Enbrel kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

### Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

### Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Enbrel die een voorgeschiedenis hebben van bloedbeeldafwijkingen. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloedbeeldafwijkingen of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloedbeeldafwijkingen worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

### Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

## Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van Enbrel met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van Enbrel in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van Enbrel op de lange termijn in combinatie met andere ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

## Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

## Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen.

## Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met Enbrel of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was Enbrel niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met Enbrel was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Enbrel niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

## Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met Enbrel werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat Enbrel een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met Enbrel behandeld werden dan in de controlegroep. Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

## Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

## Bijzondere patiëntgroepen

### *Ouderen*

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die Enbrel kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

### *Pediatrische patiënten*

#### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie (zie ‘Vaccinaties’ hierboven).

#### Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met Enbrel en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met Enbrel, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met Enbrel en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die naast methotrexaat alleen behandeld werden met Enbrel (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie Enbrel en anakinra en deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan Enbrel was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen Enbrel of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

### Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

##### Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek dat zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n=370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n=164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n=425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n=3497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Enbrel dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

##### Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met Enbrel te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

##### Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enbrel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor Enbrel. TNF-antagonisten, zoals Enbrel, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met Enbrel. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie. Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van Enbrel. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en vasculitis.

### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovensteluchtweginfectie, bronchitis, cystitis, huidinfectie)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, <i>Protozoa</i> -, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i> )*		Hepatitis B-reactivering, listeria
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom

Systeem/orgaan nklaas	Ze	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Ze	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaan doeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastisch e anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagacti vatiesyndroom) *
Immuunsysteem aandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaan doeningen), auto- antilichaamv orming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielen- cytoplasma- antilichaamgeassoci eerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylacti sche reacties (waaronder angio- oedeem, bronchospasme), sarcoïdose		Verergering van symptomen van dermatomyositi s
Zenuwstelselaan doeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multipale sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain- Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoening en			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoening en			Verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsste l-, borstkas- en mediastinumaa doeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		
Maagdarmstelse laandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en galaandoeninge n			Verhoogde leverenzymen*	Auto- immuunhepatitis*		
Huid- en onderhuidaando eningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson- syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoelighedsva sculitis), erythema multiforme, lichenoid reacties	Toxische epidermale necrolyse	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie				

\*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen*

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met Enbrel gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met Enbrel in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel-behandelde patiënten met artritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met Enbrel behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met Enbrel behandeld werden in dubbelblinde en open-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld.

In een groep van 7416 met Enbrel behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode werden ook meldingen ontvangen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de plaats van injectie*

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met Enbrel werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% vs. 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met Enbrel behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten zoals corticosteroïden of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, tezamen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.



In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met Enbrel behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

#### *Ernstige infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met Enbrel behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenzweer, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen Enbrel, of alleen methotrexaat of met Enbrel in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van Enbrel en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met Enbrel en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciitis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met Enbrel bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) in aanvulling op hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met Enbrel zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met Enbrel, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die Enbrel kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met *Pneumocystis* pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

#### *Auto-antilichamen*

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ( $\geq 1:40$ ) hoger bij de met Enbrel behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met Enbrel vergeleken met 4% van de met placebo behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met Enbrel behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met Enbrel was de proportie die anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met Enbrel op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

#### *Pancytopenie en aplastische anemie*

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Interstitiële longaandoening*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

#### *Gelijktijdige behandeling met anakinra*

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met Enbrel en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met Enbrel behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $<1.000 / \text{mm}^3$ ). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Verhoogde leverenzymen*

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

#### *Auto-immuunhepatitis*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

### Pediatrische patiënten

#### *Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinisch onderzoek met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd, omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze Enbrel kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, open-label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende open-label extensiotherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

#### *Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis*

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Een patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg Enbrel subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren.

Er is geen antidotum bekend voor Enbrel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa-(TNF- $\alpha$ -) remmers, ATC-code: L04AB01

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde spiegels van TNF zijn ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaste huid.

Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van cross-linking aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren zoals etanercept bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptor. Daarenboven zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

### Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, twee onderzoeken met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis, vier onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met kinderen met plaque psoriasis.

#### *Volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met Enbrel na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: Enbrel 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: Enbrel 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden;  $p \leq 0,01$  Enbrel versus placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

Ongeveer 15% van de patiënten die Enbrel kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placebo-arm. Onder patiënten die Enbrel kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Enbrel was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïnccludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met Enbrel vergeleken met controlepatiënten na 3 en 6 maanden.

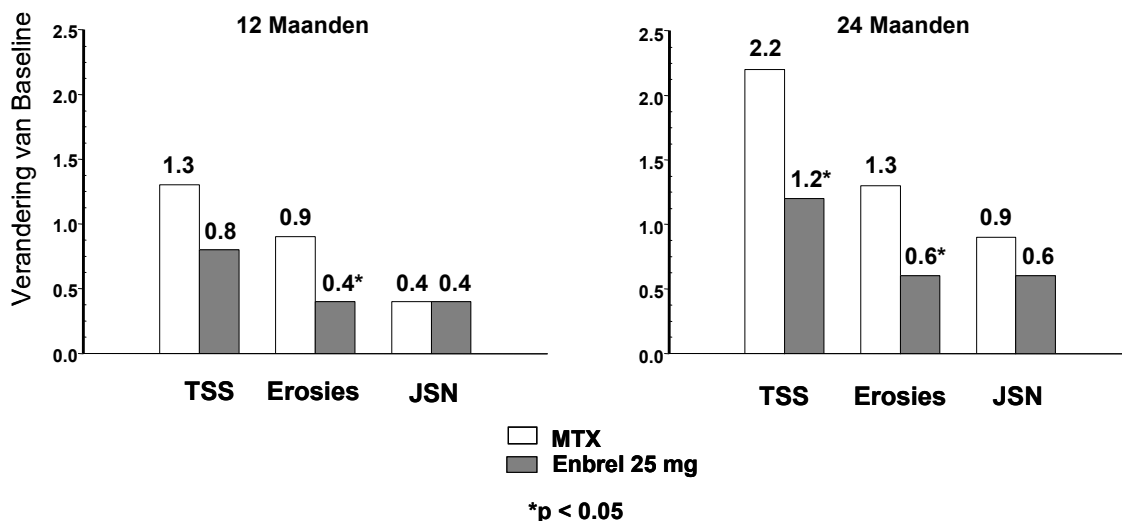
Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw

starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open-label verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief-gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de trial en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken, die gezien werd met 25 mg Enbrel was vergelijkbaar met de vorige twee onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg Enbrel resulteerde in een substantiële verbetering na 12 maanden, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg Enbrel had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Enbrel 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en Enbrel in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

#### Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat bij patiënten met RA die <3 jaar voortduurt



In een ander actief-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van Enbrel en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores na zowel

24 en 52 weken dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

**Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt**

Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
<b>ACR-responsen<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Aanvangsscore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Week 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd.

b: Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.

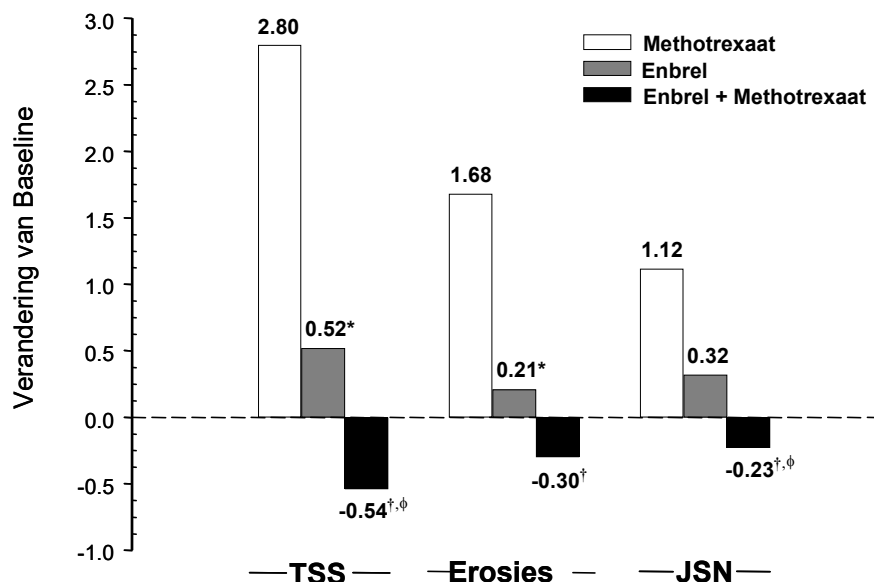
c: Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en ϕ = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de Enbrel-groep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

### Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: \* =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel vs. methotrexaat, † =



$p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en  $\phi = p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van Enbrel-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 24 maanden hoger in de groep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen Enbrel of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%;  $p < 0,05$ ). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ( $p < 0,05$ ). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën. Een enkelvoudige injectie Enbrel 50 mg/ml bleek bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

### *Volwassen patiënten met arthritis psoriatica*

De werkzaamheid van Enbrel was vastgesteld in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica ( $\geq 3$  gezwollen gewrichten en  $\geq 3$  gevoelige gewrichten) in ten minste één van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie  $\geq 2$  cm in diameter. De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende  $\geq 2$  maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat  $\leq 25$  mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden tweemaal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisebepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis). Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn open-label verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, 50- en 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

<b>Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial</b>		
	Percentage van patiënten Placebo	Enbrel <sup>a</sup>
Arthritis psoriatica-respons	n = 104	n = 101
<b>ACR 20</b>		
Maand 3	15	59 <sup>b</sup>
Maand 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Maand 3	4	38 <sup>b</sup>
Maand 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Maand 3	0	11 <sup>b</sup>
Maand 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Maand 3	31	72 <sup>b</sup>
Maand 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel subcutaan tweemaal per week

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs. placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen waren de klinische responsen duidelijk bij de eerste controle (na 4 weken) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Enbrel was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ( $p < 0,001$ ) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met Enbrel, in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ ).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd.

Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en na 6, 12 en 24



maanden. De gemodificeerde TSS na 12 maanden is weergegeven in onderstaande tabel. In een analyse, waarin van alle patiënten uit het onderzoek die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS verandering  $\leq 0,5$ ) na 12 maanden groter in de Enbrel-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk,  $p \leq 0,001$ ). Het effect van Enbrel op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten waarbij de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

<b>Gemiddelde (SF) verandering in totale <i>Sharp-Score</i> op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde</b>		
<b>Tijd</b>	<b>Placebo (n = 104)</b>	<b>Etanercept (n = 101)</b>
Maand 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SF = standaardfout.

a.  $p = 0,0001$ .

Behandeling met Enbrel resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

#### *Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica*

De werkzaamheid van Enbrel bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg Enbrel vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïnccludeerd waarvan er 203 werden behandeld met Enbrel. In de grootste van deze onderzoeken ( $n=277$ ) werden patiënten geïnccludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van  $\geq 30$  voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van  $\geq 30$  voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen over de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroiden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylopoetica van de wervelkolom werden niet geïnccludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden gedurende 6 maanden tweemaal per week subcutaan toegediend bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een  $\geq 20\%$  verbetering op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel al vanaf 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

<b>Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek</b>		
	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Spondylitis ankylopoetica-respons		
ASAS 20		
2 weken	22	46 <sup>a</sup>
3 maanden	27	60 <sup>a</sup>
6 maanden	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 weken	7	24 <sup>a</sup>
3 maanden	13	45 <sup>a</sup>
6 maanden	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 weken	2	12 <sup>b</sup>
3 maanden	7	29 <sup>b</sup>
6 maanden	5	28 <sup>b</sup>
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die Enbrel toegediend kregen waren de klinische responsen aanwezig bij de eerste controle (na 2 weken) en bleven gedurende 6 maanden therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee 25 mg SC injecties) eenmaal per week toegediend versus 25 mg Enbrel tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het eenmaal per week 50 mg doseringsregime en het tweemaal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

#### *Volwassen patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

##### Onderzoek 1

De werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg Enbrel of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg Enbrel kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten van week 12 weer.

**Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd onderzoek naar nr-AxSpa: percentage patiënten dat de eindpunten bereikte**

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Enbrel n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Van sommige patiënten werden de volledige gegevens voor elk eindpunt niet ontvangen

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ ; b:  $< 0,01$  en c:  $< 0,05$ ; respectievelijk tussen Enbrel en placebo

In week 12 werd er een statistisch significante verbetering waargenomen in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacaal (SI-) gewricht zoals gemeten aan de hand van MRI bij patiënten die Enbrel kregen. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,8 voor patiënten behandeld met Enbrel (n=95) versus 0,8 voor patiënten behandeld met placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met Enbrel behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht (n=153) en 1,40 voor de wervelkolom (n=154).

Enbrel vertoonde een statistisch significante grotere verbetering in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo bij de meeste vragenlijsten over gezondheidsgelateerde levenskwaliteit en fysieke functie, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), score voor EuroQol 5D algemene gezondheidstoestand en score voor SF-36 fysieke component.

Patiënten met nr-AxSpa die Enbrel kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

### Onderzoek 2

In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden zijn de stopzetting en herhalingsbehandeling van Enbrel geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label Enbrel 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliitis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP]  $> 3$  mg/l), en actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van Enbrel. Patiënten bij wie een

opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met  $\geq 1$  opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van Enbrel.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met Enbrel voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met Enbrel stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1),  $p < 0,0001$ .

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

#### *Volwassen patiënten met plaque psoriasis*

Enbrel wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI  $< 50$  of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van Enbrel versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen Enbrel met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van Enbrel onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep die PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) na 12 weken.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten  $\geq 18$  jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar  $\geq 10\%$  van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdtwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg Enbrel ( $n=57$ ) of placebo ( $n=55$ ) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel-doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label tweemaal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel eenmaal per week gedurende 12 additionele weken.

In onderzoek 1 bereikte van de met Enbrel behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons na 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Na 24 weken, had 56% van de patiënten in de met Enbrel behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

Responsen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4										
Respons (%)	-----Onderzoek 2-----				-----Onderzoek 3-----				-----Onderzoek 4-----	
	-----Enbrel-----				-----Enbrel-----				-----Enbrel-----	
	Placebo n = 166 wk 12	25 mg 2x/week		50 mg 2x/week		Placebo n = 193 wk 12	25 mg 2x/week		50 mg 2x/week	
		n = 162 wk 12	n = 162 wk 24 <sup>a</sup>	n = 164 wk 12	n = 164 wk 24 <sup>a</sup>		n = 196 wk 12	n = 196 wk 12	Placebo n = 46 wk 12	50 mg 1x/week n = 96 wk 12 50 mg 1x/week n = 90 wk 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69* 83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38* 71
DSGA <sup>b</sup> , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39* 64

\* $p \leq 0,0001$  vergeleken met placebo

- Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die Enbrel kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die na 24 weken een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI  $\geq 150\%$  van de basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden.

Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herhalingsbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek zette de verbetering in PASI 75-respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

In open-label langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin Enbrel werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen ‘baseline’ ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

#### *Antilichamen tegen Enbrel*

In het serum van een aantal met etanercept behandelde personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn allemaal niet-neutraliserend en zijn in het algemeen van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

In klinisch onderzoek tot 12 maanden bij personen die met toegelaten doses etanercept werden behandeld, waren de cumulatieve percentages van anti-etanercept-antilichamen ongeveer 6% van de personen met reumatoïde artritis, 7,5% van de personen met arthritis psoriatica, 2% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9,7% van de kinderen met psoriasis en 4,8% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht neemt in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar) het aandeel van personen die antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald echter gewoonlijk minder dan 7% bij personen met reumatoïde artritis en bij personen met psoriasis.

In een langetermijnonderzoek naar psoriasis waarbij patiënten tweemaal per week 50 mg gedurende 96 weken kregen, was de incidentie van antilichamen, die werden waargenomen bij elke meting, tot ongeveer 9%.

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyarthritis, pauciarthritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdaal, ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison ( $< 0,2$  mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) Enbrel subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van Enbrel of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verbetering in ten minste drie uit zes en  $\geq 30\%$  verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en  $\geq 30\%$  verbetering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op Enbrel bleven opvlamming van

de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ( $p=0,007$ ). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte  $\geq 116$  dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op Enbrel bleven verder van maand 3 tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van Enbrel gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van Enbrel-monotherapie ( $n=103$ ), Enbrel plus methotrexaat ( $n=294$ ), of methotrexaatmonotherapie ( $n=197$ ) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8% versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek ( $n=127$ ) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoarthritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met Enbrel in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende 8 jaar werden gevolgd. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten Enbrel; 7 (6%) patiënten waren gestopt met de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met Enbrel; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met Enbrel, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief Enbrel gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en  $\geq 30\%$  verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van Enbrel tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met Enbrel vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met Enbrel een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om verlaging van de aanbevolen dosering van Enbrel te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score  $\geq 3$ , betrekking hebbend op  $\geq 10\%$  van het BSA, en PASI  $\geq 12$ ). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar Enbrel een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z. PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

<b>Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, uitkomsten na 12 weken</b>		
	<b>Enbrel 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  vergeleken met placebo.

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar Enbrel. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van Enbrel 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken.

Langetermijnervaring met Enbrel was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

### Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg Enbrel was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  en was de oppervlakte onder de curve  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ .

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren



respectievelijk  $C_{\max}$  van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg•u/l vs. 316 mg•u/l). In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* 466 µg•u/ml en 474 µg•u/ml voor respectievelijk 50 mg Enbrel eenmaal per week (N = 154) en 25 mg tweemaal per week (N = 148).

### Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

### Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van Enbrel vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

### Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Ouderen*

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

### Pediatrische patiënten

#### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In een onderzoek naar polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis met Enbrel kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg Enbrel/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de toxicologische onderzoeken met Enbrel was er geen duidelijke dosislimiterende of doelorgaantoxiciteit. Enbrel wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Enbrel induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.000 mg/kg. Enbrel lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Natriumchloride  
L-argininehydrochloride  
Monobasisch dihydraatnatriumfosfaat  
Dibasisch dihydraatnatriumfosfaat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Enbrel kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één enkele periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

De voorgevulde pennen in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Voorgevulde pen (MYCLIC) met een voorgevulde spuit met 25 mg Enbrel. De spuit in de pen is gemaakt van helder glas (type I-glas) met een roestvrijstalen 27 gauge naald, rubber naalddopje en plastic zuiger. Het naalddopje van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Dozen bevatten 4, 8 of 24 voorgevulde pennen met Enbrel met 4, 8 of 24 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Voorgevulde pen (MYCLIC) met een voorgevulde spuit met 50 mg Enbrel. De spuit in de pen is gemaakt van helder glas (type-I-glas) met roestvrijstalen 27 gauge naald, rubberen naalddopje en plastic zuiger. Het naalddopje van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex). Zie rubriek 4.4.

Dozen bevatten 2, 4 of 12 voorgevulde pennen met Enbrel met 2, 4 of 12 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor gebruik en verwerking

Voor injectie moet men de Enbrel voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 15 tot 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde pen. De oplossing dient, als u kijkt door het controlevenster, helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin te zijn, en kan kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Gebruik van de voorgevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020  
EU/1/99/126/021

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 03 februari 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor gebruik bij kinderen

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 10 mg etanercept. Na reconstitutie bevat de oplossing 10 mg/ml etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Het poeder is wit. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Juveniele idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

#### Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Enbrel dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van juveniele idiopathische artritis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven.

## Dosering

### *Bijzondere patiëntgroepen*

#### Nier- en leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

#### Pediatrische patiënten

De 10 mg presentatie is voor pediatrische patiënten aan wie een dosis van 10 mg of minder is voorgeschreven. Elke injectieflacon Enbrel 10 mg mag maar één enkele keer gebruikt worden bij één enkele patiënt. Wat er overblijft in de injectieflacon moet worden weggegooid.

#### *Juvenile idiopathische artritis*

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis), tweemaal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gegeven.

Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie juvenile idiopathische artritis.

#### *Plaque psoriasis bij kinderen (leeftijd 6 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie plaque psoriasis.

## Wijze van toediening

Enbrel wordt toegediend door middel van een subcutane injectie. Enbrel poeder voor oplossing dient vóór gebruik gereconstitueerd te worden in 1 ml oplosmiddel (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'. Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

##### Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriosis en legionellose, zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief *Protozoa*). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes.

##### Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Enbrel dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op valsnegatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt aangetoond, mag een therapie met Enbrel niet begonnen worden. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient, in overeenstemming met lokale aanbevelingen, een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Enbrel-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als verschijnselen/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

### Hepatitis B-reactivering

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief Enbrel, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de therapie met Enbrel wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Enbrel bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die een HBV-infectie ontwikkelen, moet Enbrel worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

### Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Enbrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Er is geen klinisch voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra afgeraden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van Enbrel zijn gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Enbrel onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart.

### Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunrespons moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met immunosuppressie zijn niet geëvalueerd.



## Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

### *Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)*

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling  $\leq 18$  jaar oud), waaronder Enbrel. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

### *Huidkankers*

Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Postmarketinggevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

## Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die Enbrel krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Enbrel kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

## Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

## Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Enbrel die een voorgeschiedenis hebben van bloedbeeldafwijkingen. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloedbeeldafwijkingen of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloedbeeldafwijkingen worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

## Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie, en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

## Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van Enbrel met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van Enbrel in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van Enbrel op de lange termijn in combinatie met andere 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

## Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

## Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen.

### Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met Enbrel of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was Enbrel niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met Enbrel was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Enbrel niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

### Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met Enbrel werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat Enbrel een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met Enbrel behandeld werden dan in de controlegroep. Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

### Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Ouderen*

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die Enbrel kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

#### *Pediatrische patiënten*

#### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie (zie 'Vaccinaties' hierboven).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met Enbrel en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met Enbrel, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met Enbrel en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die naast methotrexaat alleen behandeld werden met Enbrel (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie Enbrel en anakinra en deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan Enbrel was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen Enbrel of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

### Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoiden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroidale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

### Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek dat zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n=370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n=164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n=425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n=3497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Enbrel dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

### Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met Enbrel te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Enbrel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Pediatrische patiënten*

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassen patiënten (zie hieronder, 'Bijwerkingen bij volwassenen'). Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen worden beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinisch onderzoek met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd, omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en post-operatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze Enbrel kregen gedurende de 3 maanden van het onderzoek (deel 1, open-label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar met 58 patiënten die de 12 maanden durende open-label extensie therapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis, en waren grotendeels licht. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

#### Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

#### Volwassen patiënten

##### Bijwerkingen bij volwassenen

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor Enbrel. TNF-antagonisten, zoals Enbrel, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met Enbrel. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie. Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van Enbrel. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en vasculitis.

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovensteluchtweginfectie, bronchitis, cystitis, huidinfectie)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, <i>Protozoa</i> -, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i> )*		Hepatitis B-reactivering, listeria
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
cysten en poliepen)						
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastische anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagactivatiesyndroom) †
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), auto-antilichaamvorming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielencytoplasma-antilichaamgeassocieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoidose		Verergering van symptomen van dermatomyositis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoeningen			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoeningen			Verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		
Maagdarmsleesaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en galaaandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immuunhepatitis*		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson-syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoeligheidsvasculitis), erythema multiforme, lichenoïde reacties	Toxische epidermale necrolyse	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsproblemen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie				

\*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

†Zie bovenstaande sub-rubriek 'Bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis'.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen*

Honderdnegenentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met Enbrel gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met Enbrel in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durende actief-gecontroleerde onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel-behandelde patiënten met artritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met Enbrel behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met Enbrel behandeld werden in dubbelblinde en open-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld.

In een groep van 7416 met Enbrel behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode werden ook meldingen ontvangen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de plaats van injectie*

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met Enbrel werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% vs. 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur



was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met Enbrel behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten zoals corticosteroïden of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, tezamen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met Enbrel behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

#### *Ernstige infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met Enbrel behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenzweer, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen Enbrel, of alleen methotrexaat of met Enbrel in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van Enbrel en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met Enbrel en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciitis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met Enbrel bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) in aanvulling op hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met Enbrel zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met Enbrel, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die Enbrel kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met *Pneumocystis* pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

#### *Auto-antilichamen*

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ( $\geq 1:40$ ) hoger bij de met Enbrel

behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met Enbrel vergeleken met 4% van de met placebo behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met Enbrel behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met Enbrel was de proportie die anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met Enbrel op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

#### *Pancytopenie en aplastische anemie*

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Interstitiële longaandoening*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

#### *Gelijktijdige behandeling met anakinra*

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met Enbrel en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met Enbrel behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $<1.000 / \text{mm}^3$ ). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Verhoogde leverenzymen*

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

#### *Auto-immuunhepatitis*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

#### Pediatrische patiënten

Zie samenvatting van het veiligheidsprofiel hierboven.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## 4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Een patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg Enbrel subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren.

Er is geen antidotum bekend voor Enbrel.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa-(TNF- $\alpha$ -) remmers, ATC-code: L04AB01

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde spiegels van TNF zijn ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangestaste huid.

Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van cross-linking aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren zoals etanercept bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptor. Daarenboven zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

### Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis, één onderzoek met kinderen met plaque psoriasis, vier onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis en vier onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis.

## *Pediatrische patiënten*

### Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïnccludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroidaal, ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison ( $<0,2$  mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) Enbrel subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van Enbrel of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verbetering in ten minste drie uit zes en  $\geq 30\%$  verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en erytrocytenbezinkingssnelheid (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en  $\geq 30\%$  verbetering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op Enbrel bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ( $p=0,007$ ). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte  $\geq 116$  dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, ging bij enkele patiënten die op Enbrel bleven de verbetering door van maand 3 tot maand 7, terwijl bij degenen die placebo kregen geen verdere verbetering was.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van Enbrel gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van Enbrel-monotherapie ( $n=103$ ), Enbrel plus methotrexaat ( $n=294$ ), of methotrexaatmonotherapie ( $n=197$ ) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8% versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek ( $n=127$ ) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoartritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met Enbrel in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende 8 jaar werden gevolgd. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten Enbrel; 7 (6%) patiënten waren gestopt met de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met Enbrel; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met Enbrel, maar bleven onder observatie.

25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief Enbrel gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en  $\geq 30\%$  verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van Enbrel tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met Enbrel vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met Enbrel een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om verlaging van de aanbevolen dosering van Enbrel te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score  $\geq 3$ , betrekking hebbend op  $\geq 10\%$  van het BSA, en PASI  $\geq 12$ ). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die waren gerandomiseerd naar Enbrel een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z. PASI 75) dan degenen die waren gerandomiseerd naar placebo.

<b>Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, uitkomsten na 12 weken</b>		
	<b>Enbrel 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  vergeleken met placebo.

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar Enbrel. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van Enbrel 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis

tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken. Langetermijnervaring met Enbrel was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

#### *Volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s). Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met Enbrel na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: Enbrel 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: Enbrel 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden;  $p \leq 0,01$  Enbrel versus placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

Ongeveer 15% van de patiënten die Enbrel kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placeboarm. Onder patiënten die Enbrel kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Enbrel was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïncludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met Enbrel vergeleken met controlepatiënten na 3 en 6 maanden.

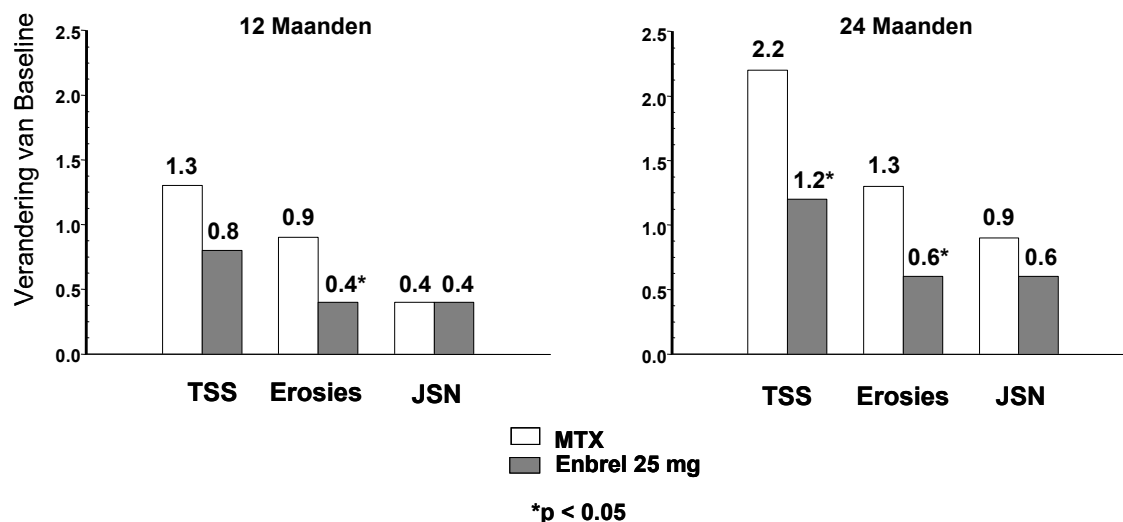
Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel, kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open-label verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief-gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt, bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de trial en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken, die gezien werd met 25 mg Enbrel was vergelijkbaar met de vorige twee onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg Enbrel resulteerde in een substantiële verbetering na 12 maanden, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg Enbrel had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Enbrel 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en Enbrel in TSS

en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

### Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat bij patiënten met RA die <3 jaar voortduurt



In een ander actief-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van Enbrel en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores na zowel 24 en 52 weken dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

**Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt**

Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
<b>ACR-response</b>			
<b>n<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Aanvangsscore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Week 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd.

b: Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.

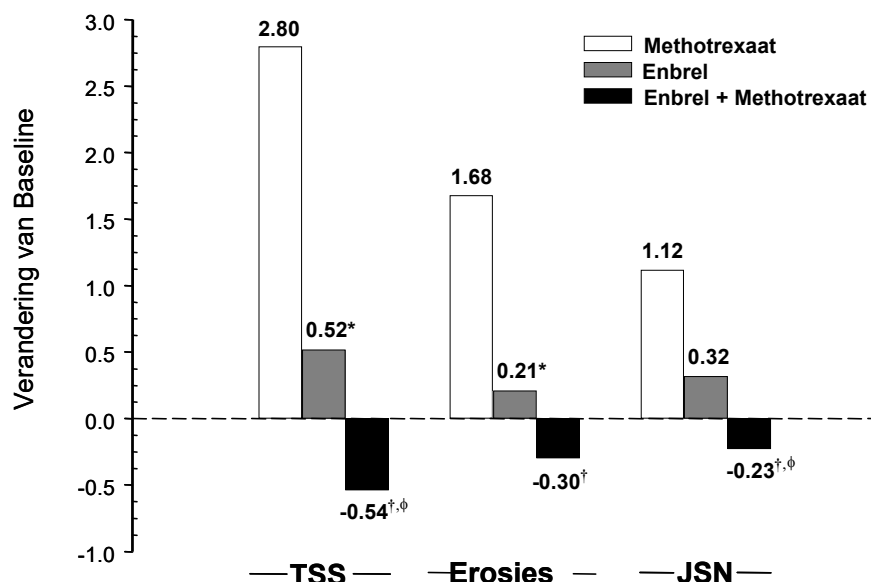
c: Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en ϕ = p < 0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de Enbrel-groep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).



**Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)**



Paarsgewijze vergelijking p-waarden: \* =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel vs. methotrexaat, † =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en  $\phi$  =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van Enbrel-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 24 maanden hoger in de groep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen Enbrel of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%;  $p < 0,05$ ). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ( $p < 0,05$ ). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

#### *Volwassen patiënten met plaque psoriasis*

Enbrel wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI <50 of PGA minder dan goed), of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van Enbrel versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen Enbrel met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van Enbrel onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was het deel van de patiënten dat PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) na 12 weken.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten  $\geq 18$  jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar  $\geq 10\%$  van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdtwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg Enbrel (n=57) of placebo (n=55) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusie criteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label tweemaal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusie criteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel eenmaal per week gedurende 12 additionele weken.

In onderzoek 1 bereikte van de met Enbrel behandelde groep patiënten een significant grotere proportie van de patiënten een PASI 75-respons op 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Na 24 weken, had 56% van de patiënten in de met Enbrel behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

Responsen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4											
Respons (%)	-----Onderzoek 2----- -----				-----Onderzoek 3----- -----			-----Onderzoek 4----- -----			
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2x/week	2x/week	2x/week	2x/week		k	k		1x/week	1x/week
		n = 162 wk 12	n = 162 wk 24 <sup>a</sup>	n = 164 wk 12	n = 164 wk 24 <sup>a</sup>		n = 196 wk 12	n = 196 wk 12		n = 96 wk 12	n = 90 wk 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*p ≤ 0,0001 vergeleken met placebo

- Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel BIW of 50 mg eenmaal per week kreeg.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die Enbrel kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die na 24 weken een PASI verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI ≥ 150% van de basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden.

Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herhalingsbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek zette de verbetering in PASI 75-respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) (p<0,0001). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

In open-label langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin Enbrel werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen 'baseline' ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid

(onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

#### *Antilichamen tegen Enbrel*

In het serum van een aantal met etanercept behandelde personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn allemaal niet-neutraliserend en zijn in het algemeen van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

In klinisch onderzoek tot 12 maanden bij personen die met toegelaten doses etanercept werden behandeld, waren de cumulatieve percentages van anti-etanercept-antilichamen ongeveer 6% van de personen met reumatoïde artritis, 7,5% van de personen met arthritis psoriatica, 2% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9,7% van de kinderen met psoriasis en 4,8% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht neemt in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar) het aandeel van personen die antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald echter gewoonlijk minder dan 7% bij personen met reumatoïde artritis en bij personen met psoriasis.

In een langetermijnonderzoek naar psoriasis waarbij patiënten tweemaal per week 50 mg gedurende 96 weken kregen, was de incidentie van antilichamen, die werden waargenomen bij elke meting, tot ongeveer 9%.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

### Pediatrische patiënten

#### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In een onderzoek naar polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis met Enbrel kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg Enbrel/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan de serumconcentraties waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde

dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

## Volwassenen

### *Absorptie*

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg Enbrel was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers  $1,65 \pm 0,66$  µg/ml en was de oppervlakte onder de curve  $235 \pm 96,6$  µg•u/ml.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren respectievelijk  $C_{max}$  van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{min}$  van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg•u/l vs. 316 mg•u/l). In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* 466 µg•u/ml en 474 µg•u/ml voor respectievelijk 50 mg Enbrel eenmaal per week (N= 154) en 25 mg tweemaal per week (N = 148).

### *Distributie*

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

### *Eliminatie*

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van Enbrel vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

### *Lineariteit*

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de toxicologische onderzoeken met Enbrel was er geen duidelijke dosislimiterende of doelorgaan toxiciteit. Enbrel wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Enbrel induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.000 mg/kg. Enbrel lokte geen dosisbeperkende of doelorgaan toxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg)

die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Mannitol (E421)

Sucrose

Trometamol

#### Oplosmiddel

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Uit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond voor 6 uur bij temperaturen tot maximaal 25°C na reconstitutie.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Enbrel kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van kleurloos glas (2 ml, type-I-glas) met rubberen stoppen, aluminium afdichtingen en plastic flip-off-dopjes. Enbrel wordt geleverd met voorgevulde spuitjes die water voor injecties bevatten. De spuitjes zijn van type-I-glas met vaste naalden van roestvrij staal.

Dozen bevatten 4 injectieflacons Enbrel, 4 voorgevulde spuitjes met water voor injecties, 4 naalden, 4 hulpstukken voor op de injectieflacon en 8 alcoholdoekjes.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Instructies voor gebruik en verwerking

Enbrel wordt voor gebruik gereconstitueerd met 1 ml water voor injecties en wordt toegediend door middel van een subcutane injectie. De oplossing dient helder en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin te zijn, zonder klontertjes, vlokken of deeltjes. Wat wit schuim kan in de injectieflacon achterblijven –

dit is normaal Enbrel dient niet te worden gebruikt als al het poeder in de injectieflacon niet binnen 10 minuten is opgelost. Als dit het geval is, begin dan opnieuw met een andere injectieflacon.

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de gereconstitueerde Enbrel-injectieflacon worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/022

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 03 februari 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Elke patroon voor dosisdispenser bevat 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Elke patroon voor dosisdispenser bevat 50 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Reumatoïde artritis

Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op ‘disease-modifying antirheumatic drugs’, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren.

Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Enbrel, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgenonderzoek gemeten wordt, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

#### Juveniele idiopathische artritis

Behandeling van polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.



Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

#### Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen bij wie de respons op eerdere ‘disease-modifying antirheumatic drug’-therapie onvoldoende is gebleken. Enbrel heeft laten zien dat het het lichamelijk functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

#### Axiale spondyloarthritis

##### *Spondylitis ankylopoetica (SA)*

Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie ontoereikend was.

##### *Niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangegeven door een verhoogd C-reef proteïne (CRP) en/of met magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's).

#### Plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet A-licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

#### Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fotherapieën.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Enbrel dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Enbrel behandelde patiënten dient een ‘Patiëntenkaart’ te worden gegeven.

De Enbrel-patroon voor dosisdispenser is beschikbaar in sterktes van 25 mg en 50 mg. Andere toedieningsvormen van Enbrel zijn beschikbaar in sterktes van 10 mg, 25 mg en 50 mg.

#### Dosering

##### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend. Ook 50 mg Enbrel, eenmaal per week toegediend, is veilig en effectief gebleken (zie rubriek 5.1).

##### *Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg Enbrel eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

#### *Plaque psoriasis*

De aanbevolen dosering is 25 mg Enbrel, tweemaal per week toegediend, of 50 mg, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg gebruikt worden, indien nodig gevolgd door een dosering van 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Enbrel dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, tot maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd is, dient bovenstaande richtlijn over de behandelduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week te zijn.

#### Bijzondere patiëntgroepen

##### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

##### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Dosering en wijze van toediening zijn hetzelfde als voor volwassenen in de leeftijd van 18-64 jaar.

##### *Pediatrische patiënten*

De dosering van Enbrel voor kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht. Patiënten die minder dan 62,5 kg wegen, moeten nauwkeurig gedoseerd worden op basis van mg/kg gebruikmakend van het poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of het poeder voor oplossing voor injectie (zie hieronder de dosering voor specifieke indicaties). Patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen gedoseerd worden met een vaste dosis in een voorgevulde spuit, een voorgevulde pen of een patroon voor dosisdispenser.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

##### Juveniele idiopathische artritis (JIA)

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis) tweemaal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gegeven. Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

De injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met JIA die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie juveniele idiopathische artritis.

##### *Plaque psoriasis bij kinderen (leeftijd 6 jaar en ouder)*

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Enbrel geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van Enbrel bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de indicatie plaque psoriasis.

### Wijze van toediening

#### Subcutaan gebruik

De totale inhoud (0,5 ml voor de 25 mg dosissterkte of 1 ml voor de 50 mg dosissterkte) van de patroon voor dosisdispenser dient uitsluitend te worden toegediend met behulp van het SMARTCLIC-injecteerapparaat voor een subcutane injectie. Geschikte plaatsen voor injectie zijn de buik, het bovenste deel van de dijen, of wanneer toegediend door een zorgverlener, aan de buitenkant van de bovenarmen.

Enbrel oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser is bedoeld voor eenmalig gebruik in combinatie met het SMARTCLIC-apparaat. Na de juiste training van de injecteertechniek kunnen patiënten zichzelf injecteren met behulp van het SMARTCLIC-apparaat met de patroon voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, als hun arts bepaalt dat dit kan. De patiënten krijgen indien nodig een medische opvolging. De arts dient met de patiënt te bespreken welke toedieningsvorm voor injectie het meest geschikt is.

Bij de toediening dienen de instructies voor gebruik aan het eind van de bijsluiter en in de gebruikershandleiding die bij het SMARTCLIC-apparaat wordt geleverd, te worden gevolgd (zie rubriek 6.6). Gedetailleerde instructies over onbedoelde afwijkingen van het doseringsschema, inclusief gemiste doses, zijn vermeld in rubriek 3 van de bijsluiter.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriosis en legionellose, zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief *Protozoa*). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Enbrel dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes.

### Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Enbrel dienen alle patiënten gecontroleerd te worden op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op valsnegatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt aangetoond, mag een therapie met Enbrel niet begonnen worden. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient, in overeenstemming met lokale aanbevelingen, een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Enbrel-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als verschijnselen/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

### Hepatitis B-reactivering

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief Enbrel, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de therapie met Enbrel wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Enbrel bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die een HBV-infectie ontwikkelen, moet Enbrel worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

### Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Enbrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Er is geen klinisch

voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra afgeraden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

#### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van Enbrel zijn vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Enbrel onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart.

Het naalddopje van de patroon voor dosisdispenser bevat latex (droog natuurlijk rubber) dat overgevoeligheidsreacties kan veroorzaken bij aanraking of wanneer Enbrel wordt toegediend aan personen met een bekende of mogelijke overgevoeligheid voor latex.

Het naalddopje van de voorgevulde spuit in de patroon voor dosisdispenser bevat latex (droog natuurlijk rubber). Patiënten of zorgverleners dienen contact op te nemen met hun arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voordat zij Enbrel gebruiken wanneer iemand met een bekende of mogelijke overgevoeligheid (allergie) voor latex het naalddopje hanteert of Enbrel toegediend krijgt.

#### Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunrespons moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met immunosuppressie zijn niet geëvalueerd.

#### Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

##### *Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)*

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling  $\leq 18$  jaar oud), waaronder Enbrel. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

#### *Huidkankers*

Melanoom en niet-melanome huidkanker (NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Postmarketinggevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

#### Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die Enbrel krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Enbrel kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

#### Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

#### Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Enbrel die een voorgeschiedenis hebben van bloedbeeldafwijkingen. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloedbeeldafwijkingen of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloedbeeldafwijkingen worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

## Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Enbrel wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

## Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van Enbrel met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van Enbrel in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van Enbrel op de lange termijn in combinatie met andere 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

## Nier- en leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

## Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtig te zijn wanneer Enbrel wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met Enbrel was toegewezen.

## Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met Enbrel of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was Enbrel niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met Enbrel was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Enbrel niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

## Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met Enbrel werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoïden) voor een

mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat Enbrel een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met Enbrel behandeld werden dan in de controlegroep. Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

#### Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

#### Bijzondere patiëntgroepen

##### *Ouderen*

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die Enbrel kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

##### *Pediatrische patiënten*

#### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie (zie 'Vaccinaties' hierboven).

#### Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met Enbrel en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met Enbrel, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met Enbrel en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die naast methotrexaat alleen behandeld werden met Enbrel (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie Enbrel en anakinra en deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

#### Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en Enbrel tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan Enbrel was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met



alleen Enbrel of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

#### Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoiden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroidale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

#### Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek dat zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept (n=370), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (n=164) (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. In een observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept (n=425) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen (n=3497). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Enbrel dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met Enbrel tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Enbrel toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

#### Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen, in de

moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met Enbrel te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Enbrel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor Enbrel. TNF-antagonisten, zoals Enbrel, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met Enbrel. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie. Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van Enbrel. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en vasculitis.

### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en op post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovensteluchtweginfectie, bronchitis, cystitis,		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, <i>Protozoa</i> -, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en		Hepatitis B-reactivering, listeria

Systeem/orgaanklasse	Zeerv vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeerv zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	huidinfectie)*			Legionella)*		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastische anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagactivatiesyndroom)*
Immuunsysteem aandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidsaandoeningen), auto-antilichaamvorming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielencytoplasma-antilichaamgeassocieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoïdose		Verergering van symptomen van dermatomyositis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		
Oogaandoeningen			Uveïtis, scleritis			
Hartaandoeningen			Verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		
Maag-darmstelselaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			
Lever- en gal aandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immuunhepatitis*		

Systeem/orgaanklasse	Zeerv vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeerv zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaand oeningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson- syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoeligheidsva sculitis), erythema multiforme, lichenoid reacties	Toxische epidermale necrolyse	
Skeletspierstels el- en bindweefselaan doeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaa tsstoornissen	Reacties op de injectieplaa ts (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling) *	Pyrexie				

\*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen*

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4.114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met Enbrel gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met Enbrel in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel-behandelde patiënten met artritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met Enbrel behandelde patiënten. In een groep van 2.711 patiënten met plaque psoriasis die met Enbrel behandeld werden in dubbelblinde en open-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld.

In een groep van 7.416 met Enbrel behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode werden ook meldingen ontvangen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

#### *Reacties op de plaats van injectie*

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met Enbrel werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% vs. 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met

Enbrel behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten zoals corticosteroïden of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, tezamen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met Enbrel behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

#### *Ernstige infecties*

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met Enbrel behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenzweer, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen Enbrel, of alleen methotrexaat of met Enbrel in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van Enbrel en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in de infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met Enbrel en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciitis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van Enbrel; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met Enbrel bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) in aanvulling op hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met Enbrel zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met Enbrel, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die Enbrel kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met *Pneumocystis* pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

#### *Auto-antilichamen*

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ( $\geq 1:40$ ) hoger bij de met Enbrel behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage

patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met Enbrel vergeleken met 4% van de met placebo behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met Enbrel behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met Enbrel was de proportie die anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met Enbrel op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

#### *Pancytopenie en aplastische anemie*

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Interstitiële longaandoening*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

#### *Gelijktijdige behandeling met anakinra*

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met Enbrel en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met Enbrel behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal neutrofielen  $<1.000/\text{mm}^3$ ). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Verhoogde leverenzymen*

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

#### *Auto-immuunhepatitis*

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

#### Pediatrische patiënten

##### *Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinisch onderzoek met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen

infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrie patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd, omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, sepsische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze Enbrel kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, open-label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende open-label extensie therapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

#### *Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis*

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Een patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg Enbrel subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen antidotum bekend voor Enbrel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa-(TNF- $\alpha$ -) remmers, ATC-code: L04AB01

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde spiegels van TNF zijn ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaaste huid. Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55)

en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van cross-linking aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren zoals etanercept bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptor. Daarenboven zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

### Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, twee onderzoeken met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis, vier onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met kinderen met plaque psoriasis.

#### *Volwassen patiënten met reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met Enbrel na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: Enbrel 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: Enbrel 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden;  $p \leq 0,01$  Enbrel versus placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

Ongeveer 15% van de patiënten die Enbrel kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placeboarm. Onder patiënten die Enbrel kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Enbrel was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïncludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen



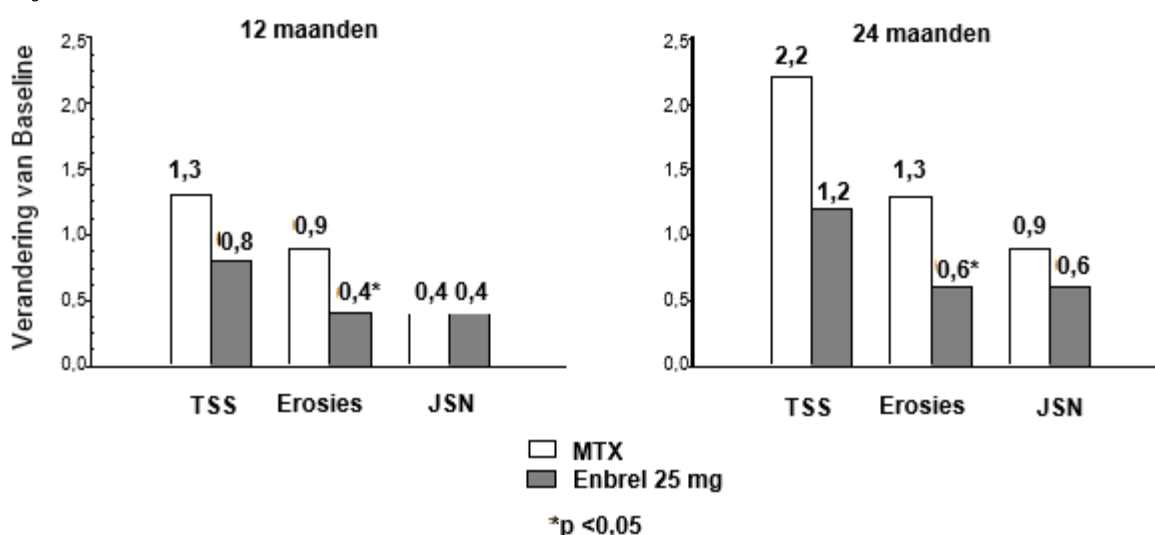
van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met Enbrel vergeleken met controlepatiënten na 3 en 6 maanden.

Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open-label verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief-gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekte duur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg Enbrel werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de trial en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken, die gezien werd met 25 mg Enbrel was vergelijkbaar met de vorige twee onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg Enbrel resulteerde in een substantiële verbetering na 12 maanden, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg Enbrel had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Enbrel 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en Enbrel 25 mg in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

#### Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat bij patiënten met RA die <3 jaar voortduurt



In een ander actief-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van Enbrel en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores na zowel 24 en 52 weken dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

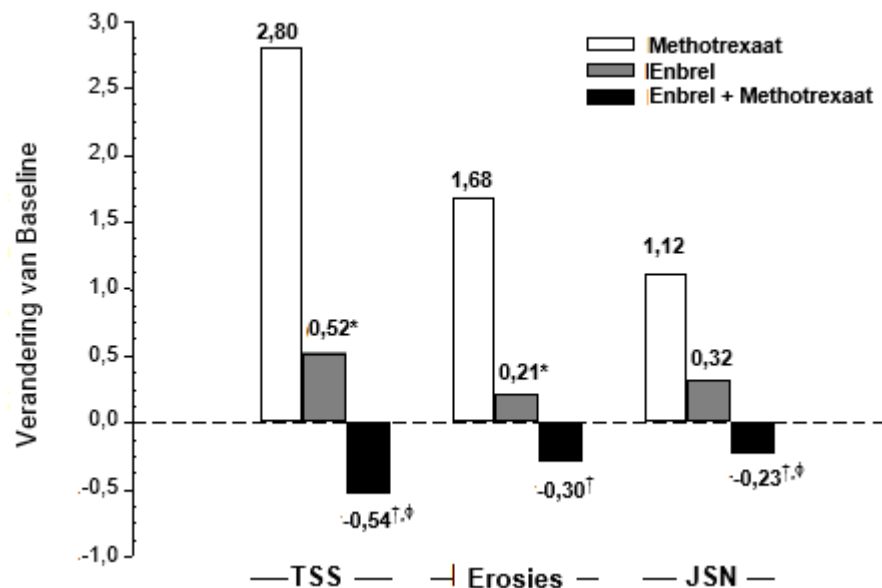
**Klinische werkzaamheidsresultaten bij 12 maanden: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt**

Eindpunt	Methotrexaat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + methotrexaat (n = 231)
<b>ACR-responsen<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Aanvangsscore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Week 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd.  
b: Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.  
c: Remissie is gedefinieerd als DAS <1,6  
Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = p <0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en ϕ = p <0,05 voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de Enbrel-groep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

**Radiografische progressie: vergelijking van Enbrel vs. methotrexaat vs. Enbrel in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)**



Paarsgewijze vergelijking p-waarden: \* =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel vs. methotrexaat, † =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. methotrexaat en  $\phi$  =  $p < 0,05$  voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs. Enbrel

Significante voordelen van Enbrel in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van Enbrel of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van Enbrel-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 24 maanden hoger in de groep die Enbrel in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen Enbrel of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%;  $p < 0,05$ ). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ( $p < 0,05$ ). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën. Een enkelvoudige injectie Enbrel 50 mg/ml bleek bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

*Volwassen patiënten met arthritis psoriatica*

De werkzaamheid van Enbrel was vastgesteld in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica ( $\geq 3$  gezwollen gewrichten en  $\geq 3$  gevoelige gewrichten) in ten minste één van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie  $\geq 2$  cm in diameter. De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en

corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende  $\geq 2$  maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat  $\leq 25$  mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden tweemaal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisebepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis). Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn open-label verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, 50- en 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

<b>Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial</b>		
Arthritis psoriatica-respons	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Maand 3	15	59 <sup>b</sup>
Maand 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Maand 3	4	38 <sup>b</sup>
Maand 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Maand 3	0	11 <sup>b</sup>
Maand 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Maand 3	31	72 <sup>b</sup>
Maand 6	23	70 <sup>b</sup>
a: 25 mg Enbrel subcutaan tweemaal per week		
b: p <0,001, Enbrel vs. placebo		
c: p <0,01, Enbrel vs. placebo		

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen waren de klinische responsen duidelijk bij de eerste controle (na 4 weken) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Enbrel was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ( $p < 0,001$ ) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met Enbrel, in vergelijking met placebo ( $p < 0,001$ ).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd. Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De gemodificeerde TSS na 12 maanden is weergegeven in onderstaande tabel. In een analyse, waarin van alle patiënten uit het onderzoek die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering  $\leq 0,5$ ) na 12 maanden groter in de Enbrel-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk,  $p \leq 0,001$ ). Het effect van Enbrel op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten waarbij de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

**Gemiddelde (SF) verandering in totale *Sharp-Score* op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde**

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Tijd		
Maand 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SF = standaardfout.

a. p = 0,0001.

Behandeling met Enbrel resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

*Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica*

De werkzaamheid van Enbrel bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg Enbrel vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïncludeerd waarvan er 203 werden behandeld met Enbrel. In de grootste van deze onderzoeken (n=277) werden patiënten geïncludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van  $\geq 30$  voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van  $\geq 30$  voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen over de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroïden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylopoetica van de wervelkolom werden niet geïncludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden gedurende 6 maanden tweemaal per week subcutaan toegediend bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een  $\geq 20\%$  verbetering op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel al vanaf 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

<b>Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek</b>		
	Percentage van patiënten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
Spondylitis ankylopoetica-respons		
ASAS 20		
2 weken	22	46 <sup>a</sup>
3 maanden	27	60 <sup>a</sup>

6 maanden	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 weken	7	24 <sup>a</sup>
3 maanden	13	45 <sup>a</sup>
6 maanden	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 weken	2	12 <sup>b</sup>
3 maanden	7	29 <sup>b</sup>
6 maanden	5	28 <sup>b</sup>
a: p <0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die Enbrel toegediend kregen waren de klinische responsen aanwezig bij de eerste controle (na 2 weken) en bleven gedurende 6 maanden therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee 25 mg SC injecties) eenmaal per week toegediend versus 25 mg Enbrel tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het eenmaal per week 50 mg doseringsregime en het tweemaal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

#### *Volwassen patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis*

##### Onderzoek 1

De werkzaamheid van Enbrel bij patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg Enbrel of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg Enbrel kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met Enbrel in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten van week 12 weer.

#### **Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd onderzoek naar nr-AxSpa: percentage patiënten dat de eindpunten bereikte**

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Enbrel n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Enbrel n = 103 tot 105*
ASAS gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Van sommige patiënten werden de volledige gegevens voor elk eindpunt niet ontvangen

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ ; b:  $< 0,01$  en c:  $< 0,05$ ; respectievelijk tussen Enbrel en placebo

In week 12 werd er een statistisch significante verbetering waargenomen in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacaal (SI-) gewricht zoals gemeten aan de hand van MRI bij patiënten die Enbrel kregen. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,8 voor patiënten behandeld met Enbrel ( $n=95$ ) versus 0,8 voor patiënten behandeld met placebo ( $n=105$ ) ( $p < 0,001$ ). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met Enbrel behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht ( $n=153$ ) en 1,40 voor de wervelkolom ( $n=154$ ).

Enbrel vertoonde een statistisch significante grotere verbetering in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo bij de meeste vragenlijsten over gezondheidsgesrelateerde levenskwaliteit en fysieke functie, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), score voor EuroQol 5D algemene gezondheidstoestand en score voor SF-36 fysieke component.

Patiënten met nr-AxSpa die Enbrel kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgesrelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

### Onderzoek 2

In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden zijn de stopzetting en herhalingsbehandeling van Enbrel geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label Enbrel 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliitis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP]  $> 3$  mg/l), en actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erytrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van Enbrel. Patiënten bij wie een opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met  $\geq 1$  opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van Enbrel.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met Enbrel voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van Enbrel was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met Enbrel stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1),  $p < 0,0001$ .

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met Enbrel 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

#### *Volwassen patiënten met plaque psoriasis*

Enbrel wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI <50 of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van Enbrel versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen Enbrel met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van Enbrel onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep die PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) na 12 weken.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten  $\geq 18$  jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar  $\geq 10\%$  van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdtwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg Enbrel ( $n=57$ ) of placebo ( $n=55$ ) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel-doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label tweemaal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel eenmaal per week gedurende 12 additionele weken.



In onderzoek 1 bereikte van de met Enbrel behandelde groep een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons na 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Na 24 weken, had 56% van de patiënten in de met Enbrel behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

#### Resposen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4

Resposen (%)	-----Onderzoek 2-----				-----Onderzoek 3---			-----Onderzoek 4---		
	-----Enbrel-----				-----Enbrel-----			-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 wk 12	25 mg 2x/week n = 16 wk 12	50 mg 2x/week n = 16 wk 24 <sup>a</sup>	50 mg 2x/week n = 16 wk 24 <sup>a</sup>	Placebo n = 193 wk 12	25 mg 2x/week n = 196 wk 12	50 mg 2x/week n = 196 wk 12	Placebo n = 46 wk 12	50 mg 1x/week n = 96 wk 12	50 mg 1x/week n = 90 wk 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  vergeleken met placebo

a. Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die Enbrel kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die na 24 weken een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI  $\geq 150\%$  van de basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden. Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herhalingsbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek zette de verbetering in PASI 75-respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ( $p < 0,0001$ ). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

In open-label langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin Enbrel werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen 'baseline' ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

#### *Antilichamen tegen Enbrel*

In het serum van een aantal met etanercept behandelde personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn allemaal niet-neutraliserend en zijn in het algemeen van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

In klinisch onderzoek tot 12 maanden bij personen die met toegelaten doses etanercept werden behandeld, waren de cumulatieve percentages van anti-etanercept-antilichamen ongeveer 6% van de personen met reumatoïde artritis, 7,5% van de personen met arthritis psoriatica, 2% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9,7% van de kinderen met psoriasis en 4,8% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht neemt in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar) het aandeel van personen die antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald echter gewoonlijk minder dan 7% bij personen met reumatoïde artritis en bij personen met psoriasis.

In een langetermijnonderzoek naar psoriasis waarbij patiënten tweemaal per week 50 mg gedurende 96 weken kregen, was de incidentie van antilichamen, die werden waargenomen bij elke meting, tot ongeveer 9%.

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïnccludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdaal, ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison ( $<0,2$  mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) Enbrel subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van Enbrel of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verbetering in ten minste drie uit zes en  $\geq 30\%$  verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en erytrocytenbezinkingssnelheid (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en  $\geq 30\%$  verbetering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op Enbrel bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ( $p=0,007$ ). Vanaf de start van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte  $\geq 116$  dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele

patiënten die op Enbrel bleven verder van maand 3 tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van Enbrel gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van Enbrel-monotherapie (n=103), Enbrel plus methotrexaat (n=294), of methotrexaatmonotherapie (n=197) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8% versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek (n=127) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoartritis (EO, *Extended Oligoarthritis*) (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met artritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met Enbrel in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende 8 jaar werden gevolgd. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten Enbrel; 7 (6%) patiënten waren gestopt met de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met Enbrel; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met Enbrel, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief Enbrel gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlaming gemeld (gedefinieerd als  $\geq 30\%$  verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en  $\geq 30\%$  verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane tijd van stopzetting van Enbrel tot opvlaming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met Enbrel vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met Enbrel een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om verlaging van de aanbevolen dosering van Enbrel te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score  $\geq 3$ , betrekking hebbend op  $\geq 10\%$  van het BSA, en PASI  $\geq 12$ ). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van

behandeling met fototherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar Enbrel een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z. PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

#### Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, uitkomsten na 12 weken

	Enbrel 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13 %)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*.

a. p <0,0001 vergeleken met placebo.

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar Enbrel. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van Enbrel 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken.

Langetermijnervaring met Enbrel was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

### Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg Enbrel was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers  $1,65 \pm 0,66$  µg/ml en was de oppervlakte onder de curve  $235 \pm 96,6$  µg•u/ml.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren respectievelijk  $C_{max}$  van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{min}$  van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg•u/l vs. 316 mg•u/l). In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en

tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* 466 µg•u/ml en 474 µg•u/ml voor respectievelijk 50 mg Enbrel eenmaal per week (N = 154) en 25 mg tweemaal per week (N = 148).

### Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

### Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van Enbrel vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

### Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

### Bijzondere patiëntgroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

#### *Ouderen*

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

### Pediatrische patiënten

#### *Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis*

In een onderzoek naar polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis met Enbrel kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg Enbrel/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

#### *Pediatrische patiënten met plaque psoriasis*

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de toxicologische onderzoeken met Enbrel was er geen duidelijke dosislimiterende of doelorgaantoxiciteit. Enbrel wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Enbrel induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2.000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.000 mg/kg. Enbrel lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Natriumchloride  
L-argininehydrochloride  
Monobasisch natriumfosfaatdihydraat  
Dibasisch natriumfosfaatdihydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Enbrel kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

De patronen voor dosisdispenser in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Patroon voor dosisdispenser met geïntegreerde voorgevulde spuit met 25 mg Enbrel. De voorgevulde spuit in de patroon voor dosisdispenser is gemaakt van helder type I-glas met een roestvrijstalen 27 gauge naald, een niet-buigbaar naalddopje en een rubberen stop. Het niet-buigbare naalddopje van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Dozen bevatten 4, 8 of 24 patronen voor dosisdispenser met Enbrel met 8, 16 of 48 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Patroon voor dosisdispenser met geïntegreerde voorgevulde spuit met 50 mg Enbrel. De voorgevulde spuit in de patroon voor dosisdispenser is gemaakt van helder type I-glas met een roestvrijstalen 27 gauge naald, een niet-buigbaar naalddopje en een rubberen stop. Het niet-buigbare naalddopje van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Dozen bevatten 2, 4 of 12 patronen voor dosisdispenser met Enbrel met 4, 8 of 24 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor gebruik en verwerking

Voor injectie moet men de Enbrel-patronen voor dosisdispenser op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 15 tot 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden terwijl de patroon voor dosisdispenser op kamertemperatuur komt. De oplossing dient, als u kijkt door het controlevenster, helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin te zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de Enbrel-patronen voor dosisdispenser worden gegeven in de bijsluiter en in de gebruikershandleiding die bij het SMARTCLIC-apparaat wordt geleverd.

Dit geneesmiddel (patroon voor dosisdispenser) is uitsluitend voor eenmalig gebruik in combinatie met het SMARTCLIC-apparaat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 03 februari 2010

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN  
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER  
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN  
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT  
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van etanercept in iedere lidstaat dient de vergunninghouder de inhoud en het format van het voorlichtingsprogramma, inclusief wijze van communicatie, manier van distributie en andere aspecten van het programma, overeen te komen met de bevoegde nationale autoriteit.

Het voorlichtingsprogramma is erop gericht het risico van ernstige infecties en congestief hartfalen te verminderen en het terugvinden van de herkomst van het etanercept-geneesmiddel te garanderen.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in iedere lidstaat waar etanercept op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting etanercept gaan voorschrijven en alle patiënten die naar verwachting etanercept gaan gebruiken, toegang hebben tot de volgende voorlichtingsmaterialen of deze hebben ontvangen:

- Patiëntenkaart
  - Patiëntenkaarten worden verstrekt aan artsen die etanercept voorschrijven om te overhandigen aan patiënten die etanercept krijgen. Deze kaart bevat de volgende belangrijke veiligheidsinformatie voor patiënten:
    - Behandeling met etanercept kan het risico op infectie en congestief hartfalen bij volwassenen verhogen
    - Teken en symptomen van deze veiligheidsproblemen en wanneer er hulp ingeroepen moet worden van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
    - Instructies om de merknaam en het batchnummer van de medicatie vast te leggen om het terugvinden van de herkomst te garanderen
    - Contactgegevens van de arts die etanercept voorschrijft

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS – EU/1/99/126/002****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg poeder voor oplossing voor injectie  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met Enbrel bevat 25 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:  
Poeder: Mannitol, sucrose en trometamol.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie  
4 injectieflacons met poeder  
8 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

Na bereiding van de Enbrel-oplossing wordt direct gebruik aangeraden (tot een maximum van 6 uur).

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

U heeft tevens 1 ml water voor injecties en een spuit nodig om Enbrel toe te dienen

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR ETIKET INJECTIEFLACON – EU/1/99/126/002**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 25 mg poeder voor injectie  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR DE ACHTERKANT VAN HOUDER – EU/1/99/126/002**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg poeder voor oplossing voor injectie  
etanercept

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS – EU/1/99/126/003-005****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon Enbrel bevat 25 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Poeder: Mannitol, sucrose en trometamol

Oplosmiddel: Water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

4 injectieflacons met poeder

4 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel

4 roestvrijstalen naalden

4 hulpstukken voor op de injectieflacon

8 alcoholdoekjes

8 injectieflacons met poeder

8 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel

8 roestvrijstalen naalden

8 hulpstukken voor op de injectieflacon

16 alcoholdoekjes

24 injectieflacons met poeder

24 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel

24 roestvrijstalen naalden

24 hulpstukken voor op de injectieflacon

48 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

<b>6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

<b>7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG</b>
----------------------------------------------------------

<b>8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM</b>
----------------------------------

EXP

<b>9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring</b>
------------------------------------------------------------

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

Na bereiding van de Enbrel-oplossing wordt direct gebruik aangeraden (tot een maximum van 6 uur).

<b>10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-GEbruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
----------------------------------------------------------------------------------------

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
----------------------------------------------------------------------

EU/1/99/126/003 4 injectieflacons  
EU/1/99/126/004 8 injectieflacons  
EU/1/99/126/005 24 injectieflacons

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
-------------------------------------------------

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16    INFORMATIE IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Enbrel 25 mg

<b>17.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
----------------------------------------------------------

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--------------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR ETIKET INJECTIEFLACON – EU/1/99/126/003-005**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 25 mg poeder voor injectie  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR ETIKET SPUIT – EU/1/99/126/003-005**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Enbrel  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml water voor injecties

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR DE ACHTERKANT VAN HOUDER – EU/1/99/126/003-005**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
etanercept

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (voorgevulde spuit 25 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit Enbrel bevat 25 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat, dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

4 voorgevulde spuiten

4 alcoholdoekjes

8 voorgevulde spuiten

8 alcoholdoekjes

12 voorgevulde spuiten

12 alcoholdoekjes

24 voorgevulde spuiten

24 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

Advies voor injectie:

Injecteer de oplossing nadat deze op kamertemperatuur is gekomen (15 tot 30 minuten nadat het product uit de koelkast is genomen).

Langzaam injecteren, in een hoek van 45° - 90° met de huid.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.



**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

De voorgevulde spuiten in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/013 4 voorgevulde spuiten  
EU/1/99/126/014 8 voorgevulde spuiten  
EU/1/99/126/015 24 voorgevulde spuiten  
EU/1/99/126/026 12 voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

<b>17.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
----------------------------------------------------------

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--------------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST ETIKET VOORGEVULDE SPIJT– EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026**  
(voorgevulde spuit 25 mg)

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 25 mg injectie  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

25 mg/0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS (voorgevulde spuit 50 mg) – EU/1/99/126/016-018****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit Enbrel bevat 50 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat, dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2 voorgevulde spuiten

2 alcoholdoekjes

4 voorgevulde spuiten

4 alcoholdoekjes

12 voorgevulde spuiten

12 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Advies voor injectie:

Injecteer de oplossing nadat deze op kamertemperatuur is gekomen (15 tot 30 minuten nadat het product uit de koelkast is genomen).

Langzaam injecteren, in een hoek van 45° - 90° met de huid.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

De voorgevulde spuit in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/016 2 voorgevulde spuit  
EU/1/99/126/017 4 voorgevulde spuit  
EU/1/99/126/018 12 voorgevulde spuit

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

<b>17.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
----------------------------------------------------------

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--------------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST ETIKET VOORGEVULDE SPUIT (voorgevulde spuit 50 mg) – EU/1/99/126/016-018**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 50 mg injectie  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 mg/1 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS (voorgevulde pen 50 mg) – EU/1/99/126/019-021****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen met Enbrel bevat 50 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat, dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC)

2 MYCLIC voorgevulde pennen  
2 alcoholdoekjes

4 MYCLIC voorgevulde pennen  
4 alcoholdoekjes

12 MYCLIC voorgevulde pennen  
12 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

Advies voor injectie:

Injecteer de oplossing nadat deze op kamertemperatuur is gekomen (15 tot 30 minuten nadat het product uit de koelkast is genomen).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

De voorgevulde pennen in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/019 2 voorgevulde pennen  
EU/1/99/126/020 4 voorgevulde pennen  
EU/1/99/126/021 12 voorgevulde pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--------------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST ETIKET VOORGEVULDE PEN (voorgevulde pen 50 mg) – EU/1/99/126/019-021**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

50 mg/1 ml

**6. OVERIGE**

MYCLIC Voorgevulde pen

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS (voor gebruik bij kinderen) – EU/1/99/126/022****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor gebruik bij kinderen  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon Enbrel bevat 10 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Poeder: Mannitol, sucrose en trometamol

Oplosmiddel: Water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

4 injectieflacons met poeder

4 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel

4 roestvrijstalen injectienaalden

4 hulpstukken voor op de injectieflacon

8 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

De injectieflacon met 10 mg is voor kinderen aan wie een dosis van 10 mg of minder is voorgeschreven. Volg de instructies op die de arts heeft gegeven.

Elke injectieflacon mag maar voor één enkele dosis bij één enkele patiënt gebruikt worden. De oplossing die overblijft, moet worden weggegooid.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

Na bereiding van de Enbrel-oplossing wordt direct gebruik aangeraden (tot een maximum van 6 uur).

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/022

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16 INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--------------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST ETIKET INJECTIEFLACON (voor gebruik bij kinderen) – EU/1/99/126/022**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 10 mg poeder voor injectie  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST ETIKET SPUIT (voor gebruik bij kinderen) – EU/1/99/126/022**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Enbrel  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml water voor injecties

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR DE ACHTERKANT VAN HOUDER – EU/1/99/126/022 (voor gebruik bij kinderen)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 10 mg  
etanercept

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS (voorgevulde pen 25 mg) – EU/1/99/126/023-025****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen met Enbrel bevat 25 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat, dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC)

4 MYCLIC voorgevulde pennen

4 alcoholdoekjes

8 MYCLIC voorgevulde pennen

8 alcoholdoekjes

24 MYCLIC voorgevulde pennen

24 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Advies voor injectie:

Injecteer de oplossing nadat deze op kamertemperatuur is gekomen (15 tot 30 minuten nadat het product uit de koelkast is genomen).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

De voorgevulde pennen in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/023 4 voorgevulde pennen  
EU/1/99/126/024 8 voorgevulde pennen  
EU/1/99/126/025 24 voorgevulde pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--------------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST ETIKET VOORGEVULDE PEN (voorgevulde pen 25 mg) – EU/1/99/126/023-025**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen  
etanercept  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

25 mg/0,5 ml

**6. OVERIGE**

MYCLIC Voorgevulde pen

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS – EU/1/99/126/027-029 (patroon voor dosisdispenser 25 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke patroon voor dosisdispenser met Enbrel bevat 25 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat, dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

4 patronen voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, uitsluitend voor gebruik in een SMARTCLIC-apparaat  
8 alcoholdoekjes

8 patronen voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, uitsluitend voor gebruik in een SMARTCLIC-apparaat  
16 alcoholdoekjes

24 patronen voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, uitsluitend voor gebruik in een SMARTCLIC-apparaat  
48 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik.

Advies voor injectie:

Injecteer de oplossing nadat deze op kamertemperatuur is gekomen (15 tot 30 minuten nadat het product uit de koelkast is genomen).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

De patronen voor dosisdispenser in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/027 4 patronen voor dosisdispenser  
EU/1/99/126/028 8 patronen voor dosisdispenser  
EU/1/99/126/029 24 patronen voor dosisdispenser

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
-------------------------------------------------------

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
-----------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****TEKST OP DOOS – EU/1/99/126/030-032 (patroon voor dosisdispenser 50 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser  
etanercept

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke patroon voor dosisdispenser met Enbrel bevat 50 mg etanercept.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

De andere stoffen in Enbrel zijn:

Sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat, dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

2 patronen voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, uitsluitend voor gebruik in een SMARTCLIC-apparaat

4 alcoholdoekjes

4 patronen voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, uitsluitend voor gebruik in een SMARTCLIC-apparaat

8 alcoholdoekjes

12 patronen voor dosisdispenser voor eenmalig gebruik, uitsluitend voor gebruik in een SMARTCLIC-apparaat

24 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Advies voor injectie:

Injecteer de oplossing nadat deze op kamertemperatuur is gekomen (15 tot 30 minuten nadat het product uit de koelkast is genomen).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.

De patronen voor dosisdispenser in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/126/030 2 patronen voor dosisdispenser  
EU/1/99/126/031 4 patronen voor dosisdispenser  
EU/1/99/126/032 12 patronen voor dosisdispenser

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
-------------------------------------------------------

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
-----------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET PATROON VOOR DOSISDISPENSER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enbrel 25 mg injectie  
Enbrel 50 mg injectie  
etanercept  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml  
1 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 25 mg poeder voor oplossing voor injectie etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenkaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 7 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie (zie achterkant)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in alle gevallen gewoonlijk als andere veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden als behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:

- Polyarthritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoarthritis bij patiënten vanaf 2 jaar
- Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.

- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling voor u of het kind is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

### **Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.



## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, “Vaccinaties”).

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

### **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.

### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

## **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en de frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

## **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

Het poeder moet voor gebruik opgelost worden. **Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

## **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

## **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

## Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

## Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).

- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Voordat de Enbrel-oplossing wordt klaargemaakt kan Enbrel buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna mag het niet meer gekoeld worden. Enbrel moet afgevoerd worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Enbrel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Nadat de Enbrel-oplossing is klaargemaakt, wordt aangeraden deze onmiddellijk te gebruiken. De oplossing kan echter tot 6 uur worden gebruikt indien bewaard bij temperaturen tot 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat. De oplossing moet helder, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin, zonder klontertjes, vlokken of deeltjes zijn.

Voer elke Enbrel-oplossing die niet binnen 6 uur na klaarmaken werd gebruikt, zorgvuldig af.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke injectieflacon met Enbrel 25 mg bevat 25 mg etanercept.

De andere stoffen in dit middel zijn:  
Poeder: Mannitol (E421), sucrose en trometamol

### **Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Enbrel 25 mg wordt geleverd als een wit poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie). Elke verpakking bevat 4 injectieflacons met een enkele dosis en 8 alcoholdoekjes.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### *Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:*

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### *Fabrikant:*

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +3705 2514000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie**

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

- a. Inleiding**
- b. Een injectie voorbereiden**
- c. De Enbrel-dosis voor injectie klaarmaken**
- d. Water voor injecties toevoegen**
- e. De Enbrel-oplossing uit de injectieflacon opzuigen**
- f. Een injectieplaats kiezen**
- g. De injectieplaats gereedmaken en de Enbrel-oplossing injecteren**
- h. Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

**a. Inleiding**

In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe Enbrel voor injectie moet worden klaargemaakt en hoe Enbrel moet worden geïnjecteerd. U wordt vriendelijk verzocht de instructies zorgvuldig door te lezen en ze stap voor stap te volgen. Uw arts of de assistente zullen de technieken van zelfinjectie of het geven van een injectie aan uw kind met u doornemen. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe de injectie-oplossing moet worden klaargemaakt en hoe u de injectie moet toedienen.

Deze injectie mag niet met een ander geneesmiddel worden gemengd.

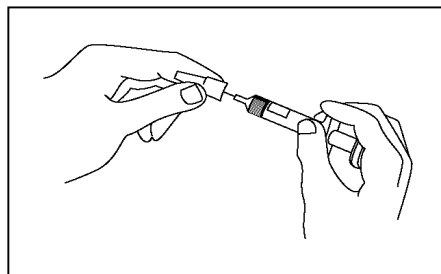
**b. Een injectie voorbereiden**

- Was uw handen grondig.
- Zoek een schoon, goed verlicht, vlak werkoppervlak.
- Neem de Enbrel injectie-flacon uit de koelkast en plaats deze op een vlak oppervlak.
- U zult ook het volgende nodig hebben:
  - Een steriele spuit en naald(en) van 25 gauge x 16 mm of daarmee vergelijkbaar
  - Een injectieflacon of ampul met water voor injecties
  - Twee alcoholdoekjes
- Controleer de uiterste gebruiksdata op zowel het etiket van de Enbrel-injectieflacon als van het water voor injecties. Ze mogen niet gebruikt worden na de maand en het jaar dat aangegeven is.

c. De Enbrel-dosis voor injectie klaarmaken

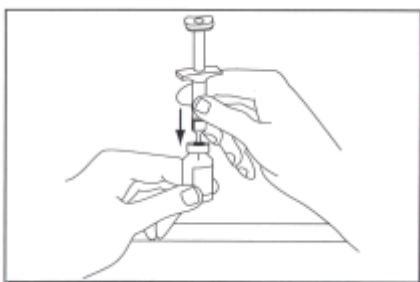
- Haal het kunststof dopje van de Enbrel-injectieflacon af. Het grijze stopje of de aluminium ring aan de bovenzijde van de injectieflacon **NIET** verwijderen.
- Gebruik een nieuw alcoholdoekje om het grijze stopje op de Enbrel-injectieflacon te reinigen. Het stopje niet meer met de handen aanraken.
- Controleer of er een naald op de spuit zit, als u niet zeker weet hoe u de naald moet bevestigen vraag dan uw arts of verpleegkundige.
- Verwijder de naalddop van de spuit door deze krachtig in de lengterichting van de naald af te trekken. Raak de naald niet aan en zorg ervoor dat deze nergens mee in contact komt (zie afbeelding 1). Vermijd, tijdens het verwijderen, buigen of draaien van de dop om beschadiging aan de naald te voorkomen.

Afbeelding 1

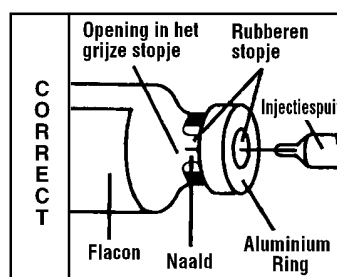


- Controleer of uw spuit 1 ml water voor injecties bevat.
- Indien u niet zeker weet hoe u de spuit moet vullen, vraag dan uw arts of verpleegkundige.
- Zorg ervoor dat de spuit geen luchtbelletjes bevat.
- Plaats de Enbrel-injectieflacon rechtop op een vlak oppervlak, zoals een tafel, steek de naald van de spuit recht naar beneden door de middelste ring van het grijze stopje van de injectieflacon (zie afbeelding 2). Indien de naald op de goede plaats door het stopje gaat, moet u een lichte weerstand voelen en vervolgens een “plop” als de naald door het midden van het stopje gaat. Kijk door de opening in het grijze stopje of u de naald ziet (zie afbeelding 3). Indien de naald niet op de goede plaats door het stopje gaat, zult u een constante weerstand voelen als de naald door het rubber stopje gaat en geen “plop”. Steek de naald niet onder een hoek door het rubber stopje, hierdoor kan de naald buigen en/of het oplosmiddel niet goed in de injectieflacon worden gespoten (zie afbeelding 4).

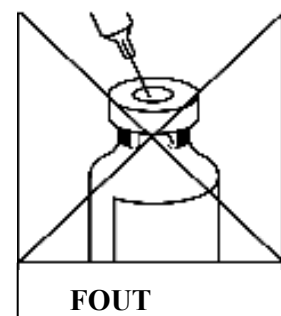
Afbeelding 2



Afbeelding 3



Afbeelding 4

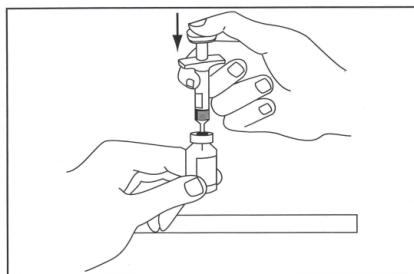




**d. Water voor injecties toevoegen**

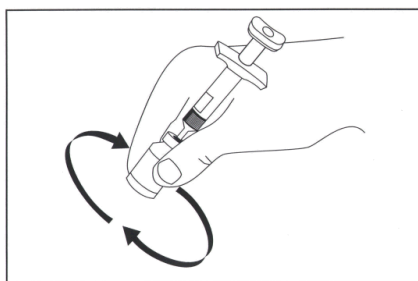
- Duw de zuiger ZEER LANGZAAM omlaag totdat de spuit leeg is en al het water voor injecties in de injectieflacon zit. Dit zal helpen schuimvorming (veel belletjes) te verminderen (zie afbeelding 5).

Afbeelding 5



- Houd de spuit op zijn plaats. Draai de injectieflacon voorzichtig enkele keren rond om het poeder op te lossen (zie afbeelding 6). De injectieflacon **NIET** schudden. Wacht tot alle poeder is opgelost (dit duurt gewoonlijk minder dan 10 minuten). De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn en mag geen klontjes, vlokken of deeltjes bevatten. Er kan wat wit schuim in de injectieflacon achterblijven—dit is normaal. ENBREL NIET gebruiken als zich na 10 minuten nog onopgelost poeder in de injectieflacon bevindt. Herhaal de procedure met een nieuwe Enbrel-injectieflacon, water voor injecties, spuit, naald en alcoholdoekjes.

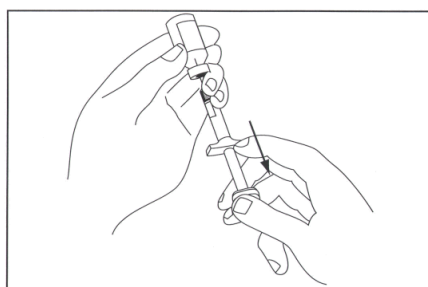
Afbeelding 6



**e. De Enbrel-oplossing uit de injectieflacon opzuigen**

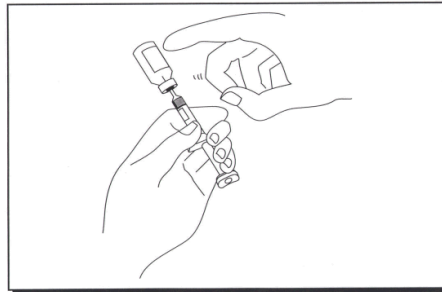
- Houd de naald nog steeds in de injectieflacon. Draai de injectieflacon met naald om. Op oogniveau houden. Trek de zuiger langzaam terug zodat de vloeistof in de spuit wordt gezogen (zie afbeelding 7). Terwijl het vloeistofniveau in de injectieflacon daalt, moet de naald misschien gedeeltelijk worden teruggetrokken zodat de punt van de naald in de vloeistof blijft. Voor volwassenen moet u al de oplossing in de spuit zuigen. Voor kinderen moet u alleen dat deel van de vloeistof gebruiken dat de arts van uw kind heeft aangegeven.

Afbeelding 7



- Houd de naald in de injectieflacon. Controleer of zich luchtbelletjes in de spuit bevinden. Tik de spuit voorzichtig aan zodat aanwezige luchtbelletjes naar boven ontsnappen bij de naald (zie afbeelding 8). Duw de luchtbelletjes langzaam met de zuiger uit de spuit in de injectieflacon. Als u hierbij per ongeluk vloeistof terug in de injectieflacon spuit, trek de zuiger dan langzaam weer terug om de vloeistof vervolgens weer langzaam in de spuit op te zuigen.

Afbeelding 8



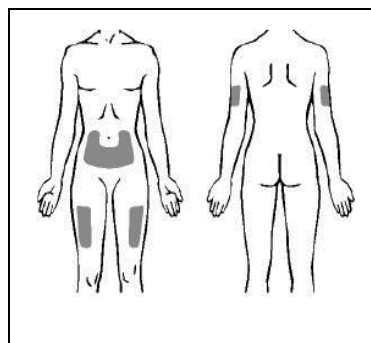
- Trek de naald volledig uit de injectieflacon terug. Raak de naald niet aan en zorg weer dat deze nergens mee in contact komt.

*(Opmerking: Na het voltooien van deze stappen, kan een beetje vloeistof in de injectieflacon achterblijven. Dit is normaal.)*

#### **f. Een injectieplaats kiezen**

- De drie aanbevolen injectieplaatsen voor Enbrel zijn: (1) aan de voorzijde van het midden van de dijen; (2) de buik, uitgezonderd het gebied binnen 5 cm rond de navel; en (3) de achterzijde van de bovenarmen (zie Afbeelding 9). Als u uzelf injecteert, moet u dit niet in de achterzijde van uw bovenarmen doen.

Afbeelding 9



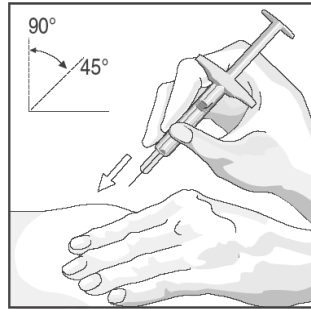
- Gebruik voor elke nieuwe injectie een andere plaats. Elke injectie moet ten minste 3 cm verwijderd zijn van de vorige injectieplaats. Niet injecteren in gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
- Als u of het kind psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode, of schilferige huid ('psoriatische huidlaesies').

#### **g. De injectieplaats gereedmaken en de Enbrel-oplossing injecteren**

- Maak met het alcoholdoekje de injectieplaats met een ronddraaiende beweging schoon en laat deze opdrogen. Raak deze plaats **NIET** meer aan voordat u gaat injecteren.

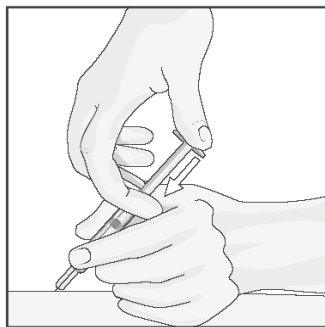
- Als het schoongemaakte gebied van de huid is opgedroogd, knijp de huid dan met één hand samen en houd de huid stevig vast. Houd de spuit met de andere hand als een potlood vast (zie afbeelding 10).
- Duw de naald met een snelle, korte beweging in een hoek tussen 45° en 90° door de huid (zie afbeelding 10). Met wat ervaring vindt u de hoek die voor u of het kind het meest comfortabel is. Wees voorzichtig: duw de naald niet te langzaam of met te veel kracht in de huid.

Afbeelding 10



- Als de naald volledig in de huid is gebracht, laat dan de huid los die u vasthoudt. Houd met uw vrije hand de basis van de spuit vast ter ondersteuning. Duw vervolgens op de zuiger om alle oplossing **langzaam** en met stabiele snelheid te injecteren (zie afbeelding 11).

Afbeelding 11



- Als de spuit leeg is, kan de naald uit de huid worden teruggetrokken. Doe dit voorzichtig onder dezelfde hoek als bij het aanprikken van de huid.
- Er kan zich wat bloed vormen. Druk gedurende 10 seconden een wattenbolletje op de injectieplaats. Wrijf **NIET** op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.

#### **h. Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

- De spuit en de naald mogen **NOOIT** opnieuw worden gebruikt. De dop **nooit** op de naald terugzetten. Voer de naald en de spuit af volgens instructies van de arts, verpleegkundige of apotheker.

Als u nog vragen heeft raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Enbrel bekend is.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenkaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 7 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie (zie achterkant)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar) kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in elk van de gevallen gewoonlijk wanneer andere veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden als behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen om dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:

- Polyarthritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoarthritis bij patiënten vanaf 2 jaar
- Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.

- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

**Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

## Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, “Vaccinaties”).

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

### **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.

#### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week. Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

## **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

## **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

Het poeder moet voor gebruik opgelost worden. **Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

## **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

## **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.



## Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

## Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).

- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvlies); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Voordat de Enbrel-oplossing wordt klaargemaakt kan Enbrel buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna mag het niet meer gekoeld worden. Enbrel moet afgevoerd worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Enbrel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Nadat de Enbrel-oplossing is klaargemaakt, wordt aangeraden deze onmiddellijk te gebruiken. De oplossing kan echter tot 6 uur worden gebruikt indien bewaard bij temperaturen tot 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat. De oplossing moet helder, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin, zonder klontertjes, vlokken of deeltjes zijn.

Voer elke Enbrel-oplossing die niet binnen 6 uur na klaarmaken werd gebruikt, zorgvuldig af.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke injectieflacon met Enbrel 25 mg bevat 25 mg etanercept.

De andere stoffen in dit middel zijn:  
Poeder: Mannitol (E421), sucrose en trometamol.  
Oplosmiddel: Water voor injecties.

### **Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Enbrel 25 mg wordt geleverd als een wit poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie). Elke verpakking bevat 4, 8 of 24 injectieflacons met een enkele dosis, 4, 8 of 24 voorgevulde spuit met water voor injecties, 4, 8 of 24 naalden, 4, 8 of 24 hulpstukken voor op de injectieflacon en 8, 16 of 48 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie**

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

- a. Inleiding**
- b. Een injectie voorbereiden**
- c. De Enbrel-dosis voor injectie klaarmaken**
- d. Oplosmiddel toevoegen**
- e. De Enbrel-oplossing uit de injectieflacon opzuigen**
- f. Het plaatsen van de naald op de spuit**
- g. Een injectieplaats kiezen**
- h. De injectieplaats gereedmaken en de Enbrel-oplossing injecteren**
- i. Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

**a. Inleiding**

In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe Enbrel voor injectie moet worden klaargemaakt en hoe Enbrel moet worden geïnjecteerd. U wordt vriendelijk verzocht de instructies zorgvuldig door te lezen en ze stap voor stap te volgen. Uw arts of de assistent(e) zullen de technieken van zelfinjectie of het geven van een injectie aan uw kind met u doornemen. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe de injectie-oplossing moet worden klaargemaakt en hoe u de injectie moet toedienen.

Deze injectie mag niet met een ander geneesmiddel worden gemengd.

**b. Een injectie voorbereiden**

- Was uw handen grondig.
- Gebruik een schoon, goed verlicht, vlak werkoppervlak.
- De dosisverpakking moet de volgende benodigdheden bevatten (zo niet, gebruik de dosisverpakking niet en raadpleeg uw apotheek). Gebruik alleen de genoemde benodigdheden.

Gebruik **GEEN ENKELE** andere spuit.

1 Enbrel-injectieflacon

1 Voorgevulde spuit met helder, kleurloos oplosmiddel (water voor injecties)

1 Naald

1 Hulpstuk voor op de injectieflacon

2 Alcoholdoekjes

- Controleer de uiterste gebruiksdata op zowel het injectieflaconetiket als het etiket van de spuit. Ze mogen niet gebruikt worden na de maand en het jaar dat aangegeven staat.

**c. De Enbrel-dosis voor injectie klaarmaken**

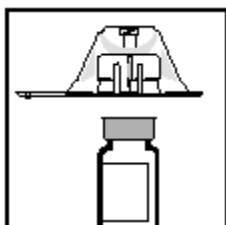
- Verwijder de inhoud uit de verpakking.
- Haal het kunststof dopje van de Enbrel-injectieflacon af (zie afbeelding 1). Het grijze stopje of de aluminium ring aan de bovenzijde van de injectieflacon **NIET** verwijderen.

Afbeelding 1

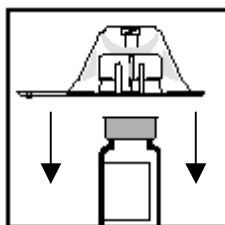


- Gebruik een nieuw alcoholdoekje om het grijze stopje op de Enbrel-injectieflacon te reinigen. Na het reinigen het stopje niet meer met de handen aanraken en geen ander oppervlak laten raken.
- Plaats de injectieflacon rechtop op een schoon, vlak oppervlak.
- Verwijder de papieren achterkant van de verpakking van het hulpstuk voor de injectieflacon.
- Plaats het hulpstuk, terwijl het nog in de verpakking zit, bovenop de Enbrel-injectieflacon zodat de punt van het hulpstuk voor de injectieflacon midden in de cirkel bovenop het stopje op de injectieflacon zit (zie afbeelding 2).
- Houd de injectieflacon stevig op het vlakke oppervlak met één hand. Duw met uw andere hand de verpakking van het hulpstuk **STEVIG RECHT NAAR BENEDEN** totdat u voelt dat de punt van het hulpstuk door het stopje van de injectieflacon gaat en u het **RANDJE VAN HET HULPSTUK** op z'n plaats **VOELT** en **HOORT** klikken (zie afbeelding 3). Duw het hulpstuk niet onder een hoek naar beneden (zie afbeelding 4). Het is belangrijk dat de punt van het hulpstuk voor de injectieflacon het injectieflaconstopje geheel doorboort.

Afbeelding 2

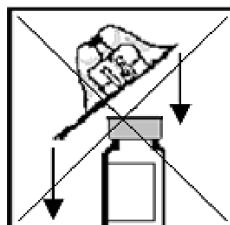


Afbeelding 3



**CORRECT**

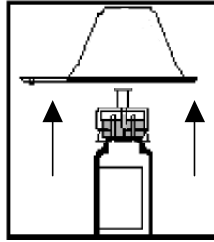
Afbeelding 4



**FOUT**

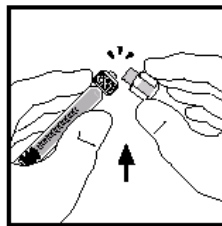
- Terwijl u de injectieflacon met één hand vasthoudt, verwijdert u de plastic verpakking van het hulpstuk (zie afbeelding 5).

Afbeelding 5



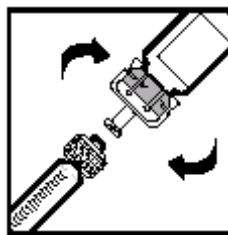
- Verwijder het beschermende dopje van de tip van de spuit door het dopje langs de perforatie te breken. Dit doet u door de rand van het witte dopje vast te pakken en met de andere hand het uiteinde van het witte dopje vast te pakken en het naar boven en beneden te buigen totdat het afbreekt (zie afbeelding 6). **Verwijder de witte rand die op de spuit zit NIET.**

Afbeelding 6



- Gebruik de spuit niet als de perforatie tussen de tip en de rand al gebroken is. Begin dan opnieuw met een andere dosisverpakking.
- Houd de glazen cilinder van de spuit (niet de witte rand) vast in één hand, en het hulpstuk van de injectieflacon (niet de injectieflacon) in de andere hand, en bevestig de spuit aan het hulpstuk van de injectieflacon door de tip in de opening te steken en vervolgens met de klok mee te draaien totdat hij volledig vastzit (zie afbeelding 7).

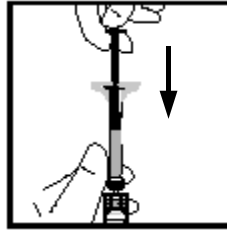
Afbeelding 7



**d. Oplosmiddel toevoegen**

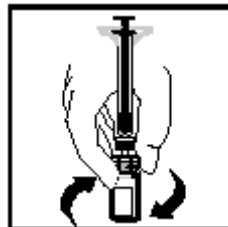
- Terwijl u de injectieflacon rechtop op het vlakke oppervlak houdt, duwt u de zuiger ZEER LANGZAAM omlaag totdat al het oplosmiddel in de injectieflacon zit. Dit zal helpen schuimvorming (veel belletjes) te verminderen (zie afbeelding 8).
- Als het oplosmiddel aan de Enbrel is toegevoegd kan het voorkomen dat de zuiger vanzelf naar boven beweegt. Dit komt door de luchtdruk en u hoeft zich hierover geen zorgen te maken.

Afbeelding 8



- Draai de injectieflacon, terwijl de spuit er nog steeds aan vast zit, voorzichtig enkele keren rond om het poeder op te lossen (zie afbeelding 9). De injectieflacon **NIET** schudden. Wacht tot alle poeder is opgelost (dit duurt gewoonlijk minder dan 10 minuten). De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn en mag geen klontjes, vlokken of deeltjes bevatten. Er kan wat wit schuim in de injectieflacon achterblijven – dit is normaal. **ENBREL NIET** gebruiken als zich na 10 minuten nog onopgelost poeder in de injectieflacon bevindt. Herhaal de procedure met een andere dosisverpakking.

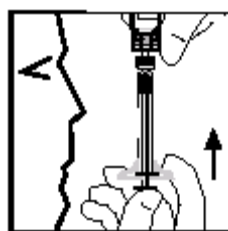
Afbeelding 9



**e. De Enbrel-oplossing uit de injectieflacon opzuigen**

- Met de spuit nog steeds vast aan de injectieflacon en het hulpstuk, houdt u de injectieflacon ondersteboven op oogniveau. Duw de zuiger helemaal in de spuit (zie afbeelding 10).

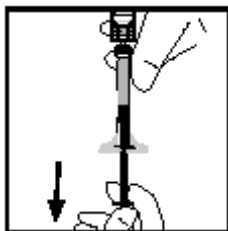
Afbeelding 10



- Trek vervolgens de zuiger langzaam terug zodat de vloeistof in de spuit wordt opgezogen (zie afbeelding 11). Voor volwassenen moet u de volledige inhoud in de spuit opzuigen. Voor kinderen moet u alleen de hoeveelheid van de vloeistof gebruiken die de arts van uw kind heeft aangegeven. Nadat u de Enbrel-oplossing uit de injectieflacon heeft opgezogen kunt u wat lucht in de spuit hebben. Maakt u zich geen zorgen deze lucht verwijdert u in een later stadium.

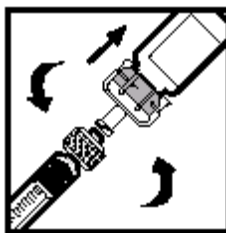


Afbeelding 11



- Draai, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, de spuit los van het hulpstuk door de spuit tegen de klok in te draaien (zie afbeelding 12).

Afbeelding 12



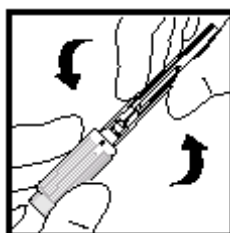
- Leg de gevulde spuit op een schoon vlak oppervlak. Zorg ervoor dat de naald niets raakt. Let erop dat u de zuiger niet naar beneden duwt.

*(Opmerking: Nadat u deze stappen heeft voltooid kan een kleine hoeveelheid vloeistof in de injectieflacon achterblijven. Dit is normaal.)*

**f. Het plaatsen van de naald op de spuit**

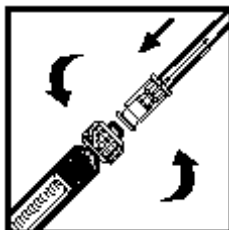
- De naald zit in een plastic houder om hem steriel te houden.
- Om de plastic houder te openen moet u het korte, wijde gedeelte in één hand houden en in de andere hand het langere deel van de houder.
- Om de verzegeling te breken moet u het lange gedeelte op en neer bewegen tot het breekt (zie afbeelding 13).

Afbeelding 13



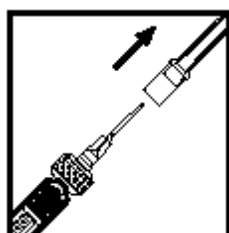
- Als de verzegeling is verbroken kunt u het korte, wijde deel van de plastic houder verwijderen.
- De naald zal in het lange deel van de verpakking blijven.
- Terwijl u de naald met de houder in één hand houdt, pakt u de spuit en drukt u de tip van de spuit in de naaldopening.
- Bevestig de spuit aan de naald door deze met de klok mee te draaien totdat hij helemaal vastzit (zie afbeelding 14).

Afbeelding 14



- Verwijder de naalddop van de naald door deze krachtig in de lengterichting van de naald af te trekken. Raak de naald niet aan en zorg ervoor dat deze nergens mee in contact komt (zie afbeelding 15). **Pas op dat de dop niet verbogen of verdraaid wordt tijdens het verwijderen om beschadiging aan de naald te voorkomen**

Afbeelding 15



- Verwijder luchtbellens door de spuit rechtop te houden en langzaam op de zuiger te duwen, totdat de lucht is verwijderd (zie afbeelding 16).

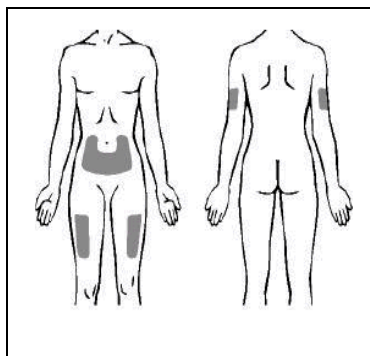
Afbeelding 16



**g. Een injectieplaats kiezen**

- De drie aanbevolen injectieplaatsen voor Enbrel zijn: (1) aan de voorzijde van het midden van de dijen; (2) de buik, uitgezonderd het gebied binnen 5 cm rond de navel; en (3) de achterzijde van de bovenarmen (zie afbeelding 17). Als u uzelf injecteert, moet u dit niet in de achterzijde van uw bovenarmen doen.

Afbeelding 17

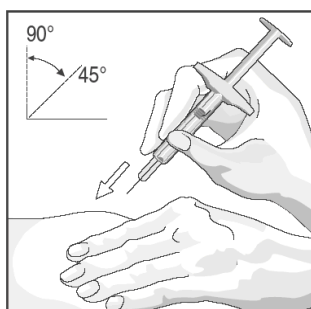


- Gebruik voor elke nieuwe injectie een andere plaats. Elke injectie moet ten minste 3 cm verwijderd zijn van de vorige injectieplaats. Niet injecteren in gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
- Als u of het kind psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode, of schilferige huid ('psoriatische huidlaesies').

#### **h. De injectieplaats gereedmaken en de Enbrel-oplossing injecteren**

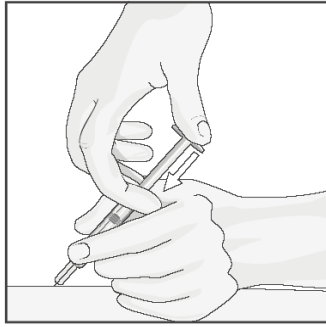
- Maak met het alcoholdoekje de injectieplaats met een ronddraaiende beweging schoon en laat deze opdrogen. Raak deze plaats **NIET** meer aan voordat u gaat injecteren.
- Als het schoongemaakte gebied van de huid is opgedroogd, knijp de huid dan met één hand samen en houd de huid stevig vast. Houd de spuit met de andere hand als een potlood vast.
- Duw de naald met een snelle, korte beweging in een hoek tussen 45° en 90° door de huid (zie afbeelding 18). Met wat ervaring vindt u de hoek die voor u of het kind het meest comfortabel is. Wees voorzichtig: duw de naald niet te langzaam of met te veel kracht in de huid.

Afbeelding 18



- Als de naald volledig in de huid is gebracht, laat dan de huid los die u vasthoudt. Houd met uw vrije hand de basis van de spuit vast ter ondersteuning. Duw vervolgens op de zuiger om alle oplossing **langzaam** en met stabiele snelheid te injecteren (zie afbeelding 19).

Afbeelding 19



- Als de spuit leeg is, kan de naald uit de huid worden teruggetrokken. Doe dit voorzichtig onder dezelfde hoek als bij het aanprikken van de huid.
- Er kan zich wat bloed vormen. Druk gedurende 10 seconden een wattenbolletje op de injectieplaats. Wrijf **NIET** op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.

**i. Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

- De spuit en de naald mogen **NOOIT** opnieuw worden gebruikt. Voer de naalden en de spuit af volgens instructies van de arts, verpleegkundige of apotheker.

Als u nog vragen heeft raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Enbrel bekend is.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een 'Patiëntenkaart' geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 7 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie (zie achterkant)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in elk van de gevallen gewoonlijk wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden wanneer behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen om dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
  - Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar
  - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.

- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Latex:** Het naalddopje in de Enbrel-verpakking is van latex gemaakt. Neem voordat u Enbrel gebruikt contact op met uw arts als het naalddopje wordt gehanteerd door of het middel wordt toegediend aan iemand met een latexallergie.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

**Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

### **Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, "Vaccinaties").

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **Enbrel bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

De voorgevulde spuit is verkrijgbaar in dosis van 25 mg en 50 mg.

### **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

#### Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.



## Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van Enbrel (10 mg, 25 mg of 50 mg) voorschrijven.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

### **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

**Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 'Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie'.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

### **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dagen. Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

## Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

### Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvlies); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuiten in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u de spuit uit de koelkast heeft gehaald, moet u **ongeveer 15-30 minuten wachten om de Enbrel-oplossing in de spuit op kamertemperatuur te laten komen**. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Enbrel kan buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Enbrel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de spuit. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

#### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing met 25 mg etanercept.

#### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde spuit bevat 1,0 ml oplossing met 50 mg etanercept.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat en dibasisch natriumfosfaatdihydraat, en water voor injecties.

### **Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

#### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Enbrel 25 mg wordt geleverd als een voorgevulde spuit met een heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing voor injectie (oplossing voor injectie). Elke verpakking bevat 4, 8, 12 of 24 voorgevulde spuiten en 4, 8, 12 of 24 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Enbrel 50 mg wordt geleverd als een voorgevulde spuit met een heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing voor injectie (oplossing voor injectie). Elke verpakking bevat 2, 4 of 12 voorgevulde spuiten en 2, 4 of 12 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie**

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

**Inleiding**

**Stap 1: Voorbereiding voor een injectie**

**Stap 2: Een injectieplaats kiezen**

### **Stap 3: Het injecteren van de Enbrel-oplossing**

### **Stap 4: Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

#### **Inleiding**

In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe Enbrel voor injectie moet worden klaargemaakt en hoe Enbrel moet worden geïnjecteerd. U wordt vriendelijk verzocht de instructies zorgvuldig door te lezen en ze stap voor stap te volgen. Uw arts of de assistent(e) zullen de technieken van zelfinjectie of het geven van een injectie aan een kind met u doornemen. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe de injectie-oplossing moet worden klaargemaakt en hoe u de injectie moet toedienen.

De Enbrel-oplossing mag niet voor gebruik met een ander geneesmiddel worden gemengd.

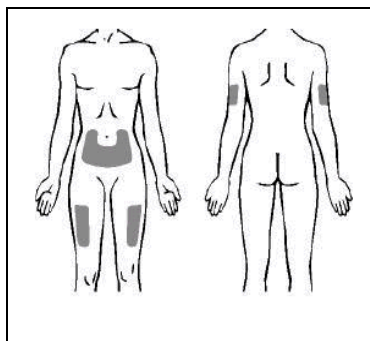
#### **Stap 1: Voorbereiding voor een injectie**

1. Gebruik een schoon, goed verlicht, vlak werkoppervlak.
2. Haal de Enbrel-doos met de voorgevulde spuiten uit de koelkast en zet deze op het vlakke werkoppervlak. Trek de papieren bescherming van de bovenkant en van de zijkanten van het plastic bakje; begin hiervoor bij één van de bovenste hoeken. Haal er één voorgevulde spuit en één alcoholdoekje uit en plaats deze op het werkoppervlak. De voorgevulde spuit met Enbrel niet schudden. Vouw de papieren bescherming terug over het plastic bakje en zet de doos met overgebleven voorgevulde spuiten terug in de koelkast. Zie rubriek 5 voor instructies voor het bewaren van Enbrel. Als u vragen heeft over het bewaren, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor verdere instructies.
3. **De Enbrel-oplossing in de spuit heeft 15 tot 30 minuten nodig om op kamertemperatuur te komen.** De naaldbescherming **NIET** verwijderen bij het op kamertemperatuur laten komen. Het wachten totdat de oplossing op kamertemperatuur is kan de injectie comfortabeler voor u maken. Verwarm Enbrel niet op enige andere wijze (verwarm het bijvoorbeeld niet in een magnetron of in heet water).
4. Leg de overige benodigdheden die u nodig heeft voor uw injectie klaar. Dit zijn onder andere het alcoholdoekje uit de Enbrel-verpakking en een wattenbolletje of een gaasje.
5. Was uw handen met zeep en warm water.
6. Inspecteer de oplossing in de spuit. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

#### **Stap 2: Een injectieplaats kiezen**

1. De drie aanbevolen injectieplaatsen voor Enbrel bij gebruik van een voorgevulde spuit zijn: (1) aan de voorzijde van het midden van de dijen; (2) de buik, uitgezonderd het gebied binnen 5 centimeter rond de navel; en (3) de achterzijde van de bovenarmen (zie afbeelding 1). Als u uzelf injecteert, moet u dit niet in de achterzijde van uw bovenarmen doen.

Afbeelding 1



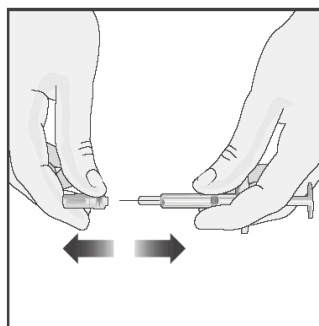
2. Gebruik voor elke nieuwe injectie een andere plaats. Iedere nieuwe injectie dient op een afstand van ten minste 3 cm van een vorige injectieplaats te worden gegeven. Niet injecteren in gebieden waar de huid teer, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
3. Als u of het kind psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode of schilferige huid ('psoriatische huidlaesies').

### **Stap 3: Het injecteren van de Enbrel-oplossing**

1. Veeg in een ronddraaiende beweging de injectieplaats waar Enbrel wordt geïnjecteerd met het alcoholdoekje schoon. Raak dit gebied **NIET** meer aan voor het geven van de injectie.
2. Pak de voorgevulde spuit van het vlakke werkoppervlak. Verwijder het naalddopje door het stevig, in het verlengde van de spuit af te trekken (zie afbeelding 2). **Pas op dat de dop niet verbogen of verdraaid wordt tijdens het verwijderen om beschadiging aan de naald te voorkomen.**

Als u het naalddopje eraf haalt, kan er een vloeistofdruppeltje aan het einde van de naald zitten; dit is normaal. Raak de naald niet aan en houd de naald niet tegen enig oppervlak aan. Raak de zuiger niet aan en stoot er niet tegen. Dit kan ervoor zorgen dat de vloeistof eruit lekt.

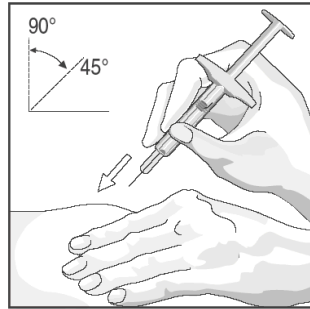
Afbeelding 2



3. Als het schoongemaakte gebied van de huid is opgedroogd, knijp de huid dan met één hand samen en houd de huid stevig vast. Houd de spuit met de andere hand als een potlood vast.
4. Duw de naald met een snelle, korte beweging in een hoek tussen 45° en 90° door de huid (zie afbeelding 3). Met wat ervaring vindt u de hoek die voor u of het kind het meest comfortabel is. Wees voorzichtig: duw de naald niet te langzaam of met te veel kracht in de huid.

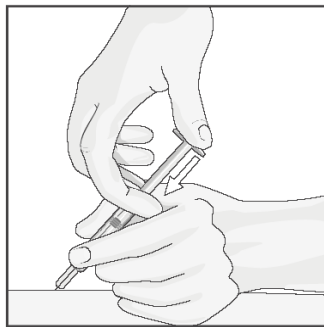


Afbeelding 3



5. Als de naald volledig in de huid is gebracht, laat dan de huid los die u vasthoudt. Houd met uw vrije hand de basis van de spuit vast ter ondersteuning. Duw vervolgens op de zuiger om alle oplossing **langzaam** en met stabiele snelheid te injecteren (zie afbeelding 4).

Afbeelding 4



6. Als de spuit leeg is, kan de naald uit de huid worden teruggetrokken. Doe dit voorzichtig onder dezelfde hoek als bij het aanprikken van de huid. Er kan zich wat bloed vormen. Druk gedurende 10 seconden een wattenbolletje op de injectieplaats. Wrijf niet op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.

#### **Stap 4: Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

- De voorgevulde spuit is alleen voor éénmalig gebruik. De spuit en naald mogen **NOOIT** opnieuw worden gebruikt. Doe **NOOIT** de dop weer op de naald. Voer de naalden en de spuit af volgens instructies van de arts, verpleegkundige of apotheker.

Als u nog vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Enbrel bekend is.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een 'Patiëntenkaart' geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 7 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Gebruik van de voorgevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel (zie achterkant)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in elk van de gevallen gewoonlijk wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden wanneer behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen om dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
  - Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar
  - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.

- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Latex:** Het naalddopje in de MYCLIC-pen is van latex gemaakt. Neem voordat u Enbrel gebruikt contact op met uw arts als het naalddopje wordt gehanteerd door of het middel wordt toegediend aan iemand met een latexallergie.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

**Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

### **Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, "Vaccinaties").

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **Enbrel bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Er is Enbrel met een sterkte van 25 mg aan u voorgeschreven. Enbrel in een sterkte van 50 mg is beschikbaar voor doses van 50 mg.

## **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

### Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.

### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

## **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van Enbrel (10 mg, 25 mg of 50 mg) voorschrijven.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

## **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

**Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 ‘Gebruik van de vorgevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel’.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

## **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

## Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

## Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

### Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.

- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen



geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de voorgevulde MYCLIC-pen na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pennen in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een voorgevulde pen uit de koelkast heeft gehaald, **moet u ongeveer 15-30 minuten wachten om de Enbrel-oplossing in de pen op kamertemperatuur te laten komen**. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Enbrel kan buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Enbrel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de pen door door het heldere controlevenster te kijken. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde MYCLIC-pen bevat 25 mg etanercept.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat en dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enbrel wordt geleverd als een oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC) (oplossing voor injectie). De MYCLIC-pen bevat een heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat 4, 8 of 24 pennen en 4, 8 of 24 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Gebruik van de voorgevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel**

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

**Inleiding**

**Stap 1: Voorbereiding voor een Enbrel-injectie**

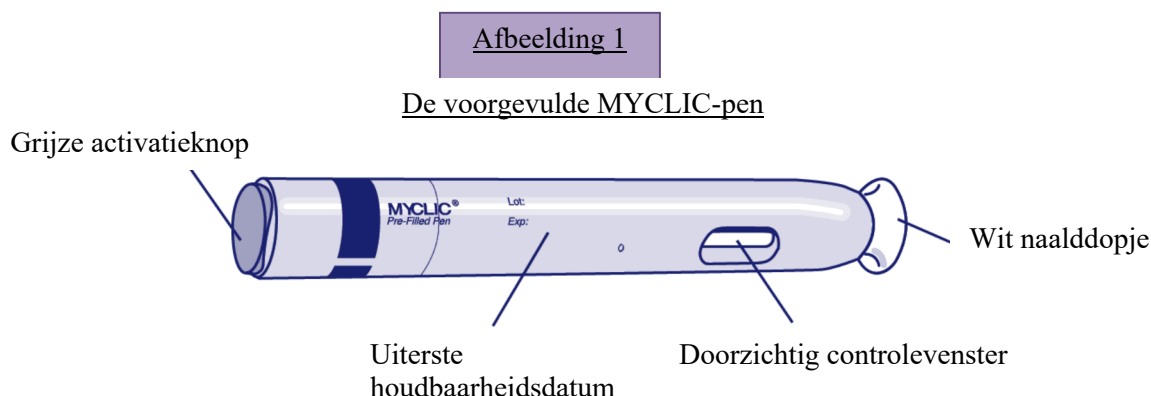
**Stap 2: Een injectieplaats kiezen**

**Stap 3: Het injecteren van de Enbrel-oplossing**

## Stap 4: Het verwijderen van de gebruikte MYCLIC-pen

### Inleiding

In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe de MYCLIC-pen gebruikt moet worden om Enbrel te injecteren. Lees de instructies alstublieft goed, en volg de instructies stap voor stap. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoe u Enbrel moet injecteren. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe de MYCLIC-pen gebruikt moet worden. Als u vragen heeft over het injecteren, vraag dan alstublieft uw arts of verpleegkundige om hulp.



### Stap 1: Voorbereiding voor een Enbrel-injectie

1. Kies een schoon, goed verlicht, glad werkoppervlak.
2. Verzamel de onderdelen die u nodig heeft voor de injectie en plaats deze op de uitgekozen plaats.
  - a. Eén voorgevulde MYCLIC-pen en één alcoholdoekje (neem deze uit de doos met pennen die u in uw koelkast bewaart). Schud de pen niet.
  - b. Eén watje of gaasje
3. **Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (maand/jaar) op de pen.** Gebruik de pen niet als de datum is verstreken en neem in dat geval contact op met uw apotheker.
4. Inspecteer de oplossing in de pen door te kijken door het doorzichtige controlevenster. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.
5. **Laat het witte naalddopje op z'n plaats en wacht ongeveer 15-30 minuten** om de Enbrel-oplossing in de pen op kamertemperatuur te laten komen. Het wachten totdat de oplossing op kamertemperatuur is kan de injectie comfortabeler voor u maken. Verwarm niet op enige andere manier. **Bewaar de pen altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.**

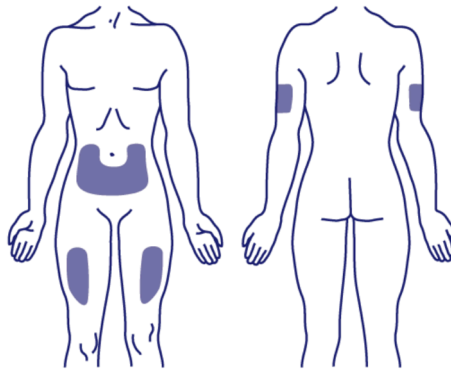
Lees, terwijl u wacht totdat de oplossing in de pen op kamertemperatuur is gekomen, stap 2 (hieronder) en kies een injectieplaats.

### Stap 2: Een injectieplaats kiezen (zie afbeelding 2)

1. De aanbevolen plaats voor injectie is het midden van de voorkant van de dijen. Als u dat liever wilt kunt u als alternatief de buik gebruiken, maar zorg ervoor dat u een plaats kiest die ten

minste 5 cm van de navel verwijderd is. Als iemand anders u de injectie toedient kan ook de buitenkant van de bovenarmen gebruikt worden.

Afbeelding 2

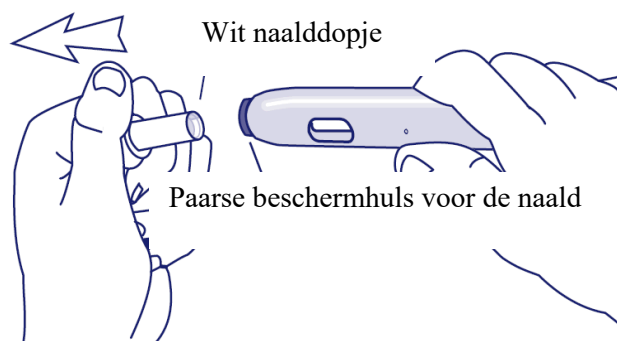


2. Elke injectie moet ten minste 3 cm verwijderd zijn van de vorige injectieplaats. Niet injecteren in gevoelige huid, blauwe plekken of harde huid. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
3. Als u psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode of schilferige huid.

### **Stap 3: Het injecteren van de Enbrel-oplossing**

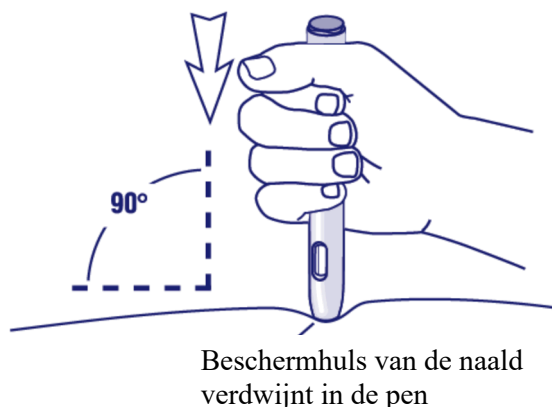
1. Was, na ongeveer 15-30 minuten wachten om de oplossing in de pen op kamertemperatuur te laten komen, uw handen met zeep en water.
2. Maak met het alcoholdoekje de injectieplaats met een ronddraaiende beweging schoon en laat deze opdrogen. Raak deze plaats niet meer aan voordat u gaat injecteren.
3. Pak de pen en verwijder het witte naalddopje door het er recht af te trekken (zie afbeelding 3). Om beschadiging van de naald in de pen te voorkomen, mag u het witte naalddopje niet buigen wanneer u het verwijdert en mag u het er niet opnieuw opzetten als het er eenmaal af is. Na verwijdering van het naalddopje zult u een paarse beschermhuls voor de naald iets zien uitsteken aan het uiteinde van de pen. De naald zal beschermd blijven in de pen totdat de pen geactiveerd wordt. Gebruik de pen niet als deze is gevallen terwijl het naalddopje er niet op zat.

Afbeelding 3



4. Licht knijpen in de huid rondom de injectieplaats tussen de duim en wijsvinger van uw vrije hand, kan het injecteren makkelijker en comfortabeler maken.
5. Houd de pen onder een rechte hoek (90°) op de injectieplaats. **Duw het open uiteinde van de pen stevig tegen de huid** zodat de beschermhuls van de naald in zijn geheel in de pen wordt geduwd. Een licht indrukken van de huid zal te zien zijn (zie afbeelding 4). De pen kan alleen worden geactiveerd wanneer de beschermhuls van de naald volledig in de pen is geduwd.

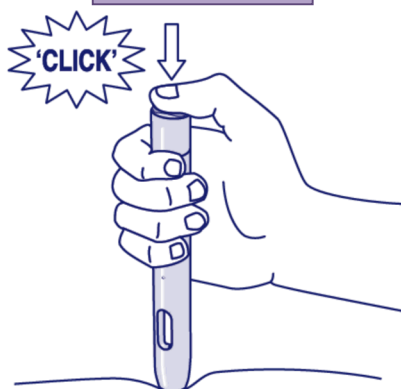
Afbeelding 4



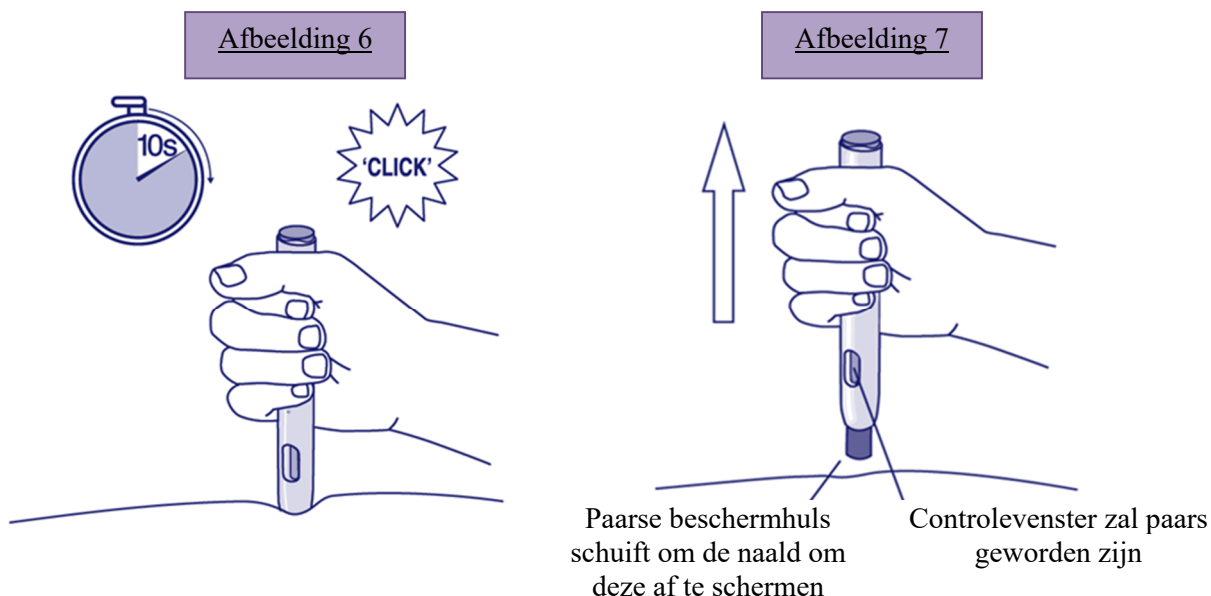
6. Terwijl u de pen **stevig** op z'n plaats drukt, tegen de huid om ervoor te zorgen dat de beschermhuls van de naald volledig is ingedrukt in de pen, **drukt u met uw duim op het midden van de grijze knop** aan de bovenkant van de pen om de injectie te starten (zie afbeelding 5). Bij het indrukken van het midden van de knop zult u een klik horen. **Blijf de pen stevig op uw huid drukken totdat u een tweede klik hoort** of tot 10 seconden na de eerste klik (wat het eerst gebeurt).

Let op – Kunt u de injectie niet starten zoals beschreven, druk de pen dan steviger tegen uw huid en druk opnieuw op de grijze knop.

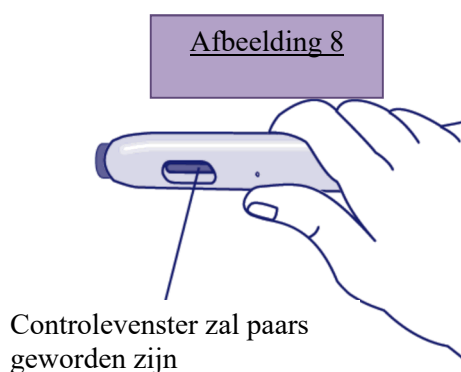
Afbeelding 5



7. Bij het horen van de tweede 'klik' (of, als u geen tweede klik hoort, nadat er tien seconden zijn verstreken), is uw injectie klaar (zie afbeelding 6). U mag de pen nu van uw huid halen (zie afbeelding 7). Als u de pen optilt zal de paarse beschermhuls voor de naald vanzelf uitschuiven om de naald af te screenen.



8. Het controlevenster van de pen moet nu helemaal paars zijn, ter bevestiging dat de dosis goed geïnjecteerd is (zie afbeelding 8). Als het venster niet helemaal paars is, vraag dan uw verpleegkundige of apotheker om hulp, aangezien het kan zijn dat niet alle Enbrel-oplossing uit de pen geïnjecteerd is. Probeer de pen niet opnieuw te gebruiken en probeer niet een andere pen te gebruiken zonder instemming van uw verpleegkundige of apotheker.



9. Als u wat bloed ziet op de injectieplaats, moet u het watje of gaasje voor 10 seconden op de injectieplaats drukken. Wrijf niet over de injectieplaats.

#### **Stap 4: Het verwijderen van de gebruikte MYCLIC-pen**

- De pen mag maar één keer gebruikt worden. Hij mag nooit opnieuw gebruikt worden. Verwijder de gebruikte pen zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u heeft uitgelegd. Probeer niet de dop weer terug op de pen te doen.

Als u nog vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Enbrel bekend is.



## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een 'Patiëntenkaart' geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 7 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Gebruik van de voorgevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel (zie achterkant)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in elk van de gevallen gewoonlijk wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden wanneer behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen om dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
  - Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar
  - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.

- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipale sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Latex:** Het naalddopje in de MYCLIC-pen is van latex gemaakt. Neem voordat u Enbrel gebruikt contact op met uw arts als het naalddopje wordt gehanteerd door of het middel wordt toegediend aan iemand met een latexallergie.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

**Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

### **Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, "Vaccinaties").

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **Enbrel bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Er is Enbrel met een sterkte van 50 mg aan u voorgeschreven. Enbrel in een sterkte van 25 mg is beschikbaar voor doses van 25 mg.

## **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

### Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.

### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

## **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van Enbrel (10 mg, 25 mg of 50 mg) voorschrijven.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

## **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

**Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 ‘Gebruik van de gevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel’.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

## **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

## Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

## Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

### Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.

- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliesen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen

geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de voorgevulde MYCLIC-pen na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pennen in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een voorgevulde pen uit de koelkast heeft gehaald, **moet u ongeveer 15-30 minuten wachten om de Enbrel-oplossing in de pen op kamertemperatuur te laten komen**. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Enbrel kan buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Enbrel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de pen door door het heldere controlevenster te kijken. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.



## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde MYCLIC-pen bevat 50 mg etanercept.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat en dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enbrel wordt geleverd als een oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC) (oplossing voor injectie). De MYCLIC-pen bevat een heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat 2, 4 of 12 pennen en 2, 4 of 12 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Gebruik van de voorgevulde MYCLIC-pen voor het injecteren van Enbrel

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

### Inleiding

#### Stap 1: Voorbereiding voor een Enbrel-injectie

#### Stap 2: Een injectieplaats kiezen

#### Stap 3: Het injecteren van de Enbrel-oplossing

#### Stap 4: Het verwijderen van de gebruikte MYCLIC-pen

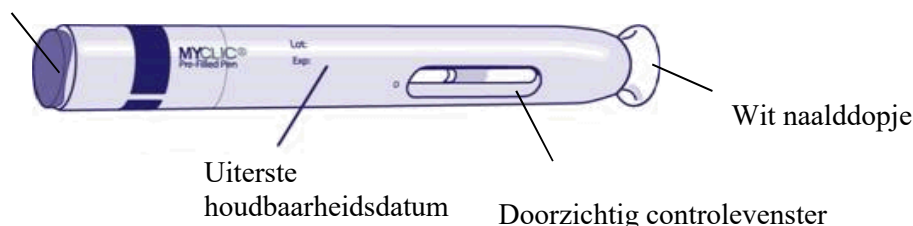
### Inleiding

In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe de MYCLIC-pen gebruikt moet worden om Enbrel te injecteren. Lees de instructies alstublieft goed, en volg de instructies stap voor stap. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoe u Enbrel moet injecteren. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe de MYCLIC-pen gebruikt moet worden. Als u vragen heeft over het injecteren, vraag dan alstublieft uw arts of verpleegkundige om hulp.

### Afbeelding 1

#### De voorgevulde MYCLIC-pen

Groene activatieknop



#### Stap 1: Voorbereiding voor een Enbrel-injectie

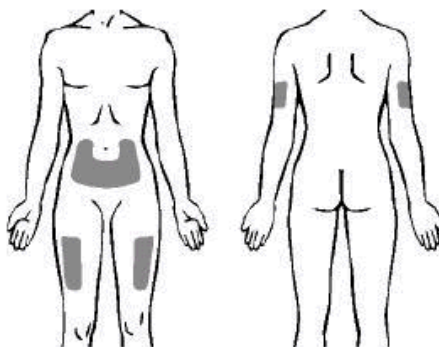
1. Kies een schoon, goed verlicht, glad werkoppervlak.
2. Verzamel de onderdelen die u nodig heeft voor de injectie en plaats deze op de uitgekozen plaats.
  - a. Eén voorgevulde MYCLIC-pen en één alcoholdoekje (neem deze uit de doos met pennen die u in uw koelkast bewaart). Schud de pen niet.
  - b. Eén watje of gaasje
3. **Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (maand/jaar) op de pen.** Gebruik de pen niet als de datum is verstreken en neem in dat geval contact op met uw apotheker.
4. Inspecteer de oplossing in de pen door te kijken door het doorzichtige controlevenster. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.
5. **Laat het witte naalddopje op z'n plaats en wacht ongeveer 15-30 minuten** om de Enbrel-oplossing in de pen op kamertemperatuur te laten komen. Het wachten totdat de oplossing op kamertemperatuur is kan de injectie comfortabeler voor u maken. Verwarm niet op enige andere manier. **Bewaar de pen altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.**

Lees, terwijl u wacht totdat de oplossing in de pen op kamertemperatuur is gekomen, stap 2 (hieronder) en kies een injectieplaats.

### **Stap 2: Een injectieplaats kiezen (zie afbeelding 2)**

1. De aanbevolen plaats voor injectie is het midden van de voorkant van de dijen. Als u dat liever wilt kunt u als alternatief de buik gebruiken, maar zorg ervoor dat u een plaats kiest die ten minste 5 cm van de navel verwijderd is. Als iemand anders u de injectie toedient kan ook de buitenkant van de bovenarmen gebruikt worden.

Afbeelding 2



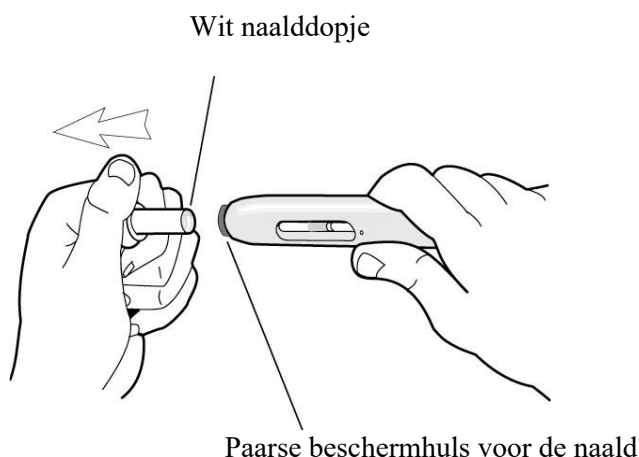
2. Elke injectie moet ten minste 3 cm verwijderd zijn van de vorige injectieplaats. Niet injecteren in gevoelige huid, blauwe plekken of harde huid. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
3. Als u psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode of schilferige huid.

### **Stap 3: Het injecteren van de Enbrel-oplossing**

1. Was, na ongeveer 15-30 minuten wachten om de oplossing in de pen op kamertemperatuur te laten komen, uw handen met zeep en water.
2. Maak met het alcoholdoekje de injectieplaats met een ronddraaiende beweging schoon en laat deze opdrogen. Raak deze plaats niet meer aan voordat u gaat injecteren.

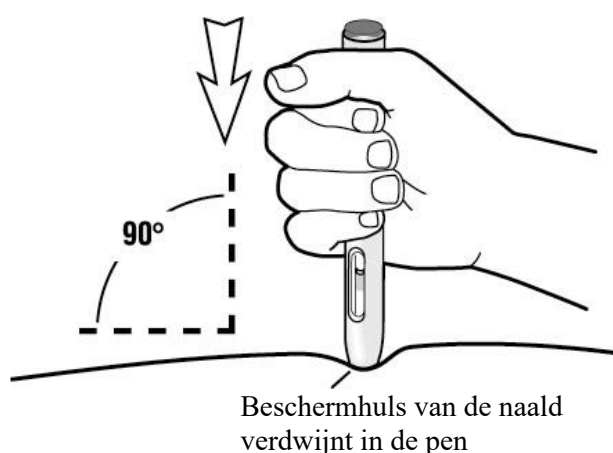
3. Pak de pen en verwijder het witte naalddopje door het er recht af te trekken (zie afbeelding 3). Om beschadiging van de naald in de pen te voorkomen, mag u het witte naalddopje niet buigen wanneer u het verwijdert en mag u het er niet opnieuw opzetten als het er eenmaal af is. Na verwijdering van het naalddopje zult u een paarse beschermhuls voor de naald iets zien uitsteken aan het uiteinde van de pen. De naald zal beschermd blijven in de pen totdat de pen geactiveerd wordt. Gebruik de pen niet als deze is gevallen terwijl het naalddopje er niet op zat.

Afbeelding 3



4. Licht knijpen in de huid rondom de injectieplaats tussen de duim en wijsvinger van uw vrije hand, kan het injecteren makkelijker en comfortabeler maken.
5. Houd de pen onder een rechte hoek (90°) op de injectieplaats. **Duw het open uiteinde van de pen stevig tegen de huid** zodat de beschermhuls van de naald in zijn geheel in de pen wordt geduwd. Een licht indrukken van de huid zal te zien zijn (zie afbeelding 4). De pen kan alleen worden geactiveerd wanneer de beschermhuls van de naald volledig in de pen is geduwd.

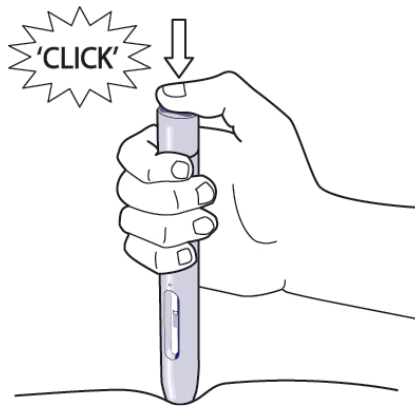
Afbeelding 4



6. Terwijl u de pen **stevig** op z'n plaats drukt, tegen de huid om ervoor te zorgen dat de beschermhuls van de naald volledig is ingedrukt in de pen, **drukt u met uw duim op het midden van de groene knop** aan de bovenkant van de pen om de injectie te starten (zie afbeelding 5). Bij het indrukken van het midden van de knop zult u een klik horen. **Blijf de pen stevig op uw huid drukken totdat u een tweede klik hoort** of tot 10 seconden na de eerste klik (wat het eerst gebeurt).

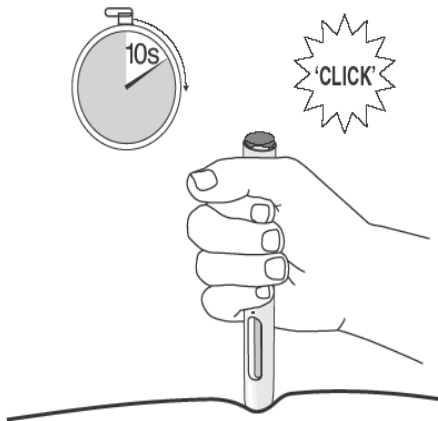
Let op – Kunt u de injectie niet starten zoals beschreven, druk de pen dan steviger tegen uw huid en druk opnieuw op de groene knop.

Afbeelding 5

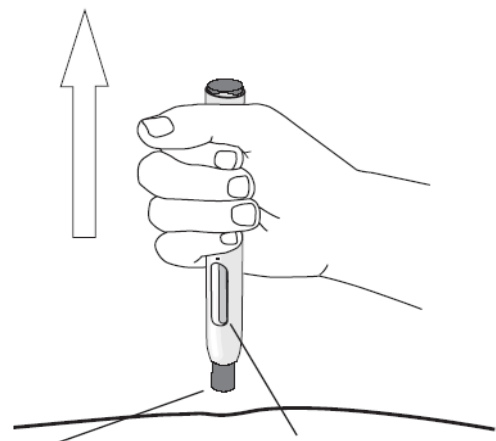


7. Bij het horen van de tweede 'klik' (of, als u geen tweede klik hoort, nadat er tien seconden zijn verstreken), is uw injectie klaar (zie afbeelding 6). U mag de pen nu van uw huid halen (zie afbeelding 7). Als u de pen optilt zal de paarse beschermhuls voor de naald vanzelf uitschuiven om de naald af te screenen.

Afbeelding 6



Afbeelding 7

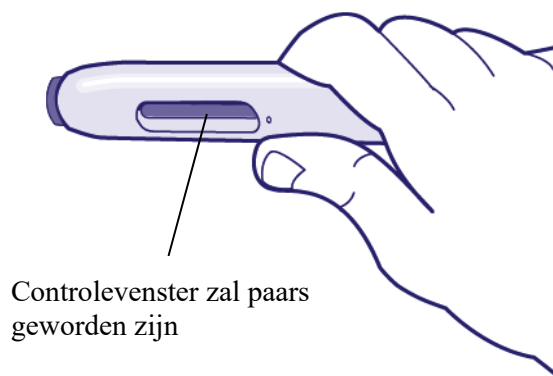


Paarse beschermhuls  
schuift om de naald om  
deze af te screenen

Controlevenster zal paars  
geworden zijn

8. Het controlevenster van de pen moet nu helemaal paars zijn, ter bevestiging dat de dosis goed geïnjecteerd is (zie afbeelding 8). Als het venster niet helemaal paars is, vraag dan uw verpleegkundige of apotheker om hulp, aangezien het kan zijn dat niet alle Enbrel-oplossing uit de pen geïnjecteerd is. Probeer de pen niet opnieuw te gebruiken en probeer niet een andere pen te gebruiken zonder instemming van uw verpleegkundige of apotheker.

Afbeelding 8



9. Als u wat bloed ziet op de injectieplaats, moet u het watje of gaasje voor 10 seconden op de injectieplaats drukken. Wrijf niet over de injectieplaats.

#### **Stap 4: Het verwijderen van de gebruikte MYCLIC-pen**

- De pen mag maar één keer gebruikt worden. Hij mag nooit opnieuw gebruikt worden. Verwijder de gebruikte pen zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u heeft uitgelegd. Probeer niet de dop weer terug op de pen te doen.

Als u nog vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Enbrel bekend is.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Enbrel 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor gebruik bij kinderen** etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een 'Patiëntenkaart' geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan een kind dat u verzorgt voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als het kind dat u verzorgt.
- Krijgt het kind dat u verzorgt last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt het kind dat u verzorgt een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 7 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie (zie achterkant)

### **1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam, dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking te verminderen, die wordt veroorzaakt door de ziekte waaraan het kind dat u verzorgt, lijdt.

Enbrel wordt voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
  - Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar
  - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).



## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- Het kind heeft een infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil de arts misschien de behandeling met Enbrel van het kind controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u of het kind recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als het kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij het kind voort te zetten nadat er gestopt is met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als het kind ooit tuberculose heeft gehad, of als het in contact is geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als het kind multipele sclerose, neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als het kind een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan het kind wordt gegeven.

Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen.

Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker.

Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid.

Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als zich bij het kind dat u verzorgt enige uiterlijke verandering van de huid of gezwellen op de huid ontwikkelen.

- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als het kind is blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met de arts van het kind voordat het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

## **Gebruikt het kind nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat hij/zij binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogenoemde TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de

gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, “Vaccinaties”).

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. De arts zal gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis voor het kind.

De 10 mg injectieflacon is voor kinderen aan wie een dosis van 10 mg of minder is voorgeschreven. Elke injectieflacon mag maar voor één enkele dosis bij één enkele patiënt gebruikt worden. De oplossing die overblijft, moet worden afgevoerd.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

### **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

Het poeder moet voor gebruik opgelost worden. **Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 ‘Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie’.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

### Heeft het kind te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker waarschuwen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

### Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze geven zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met injecteren zoals op de normale dagen. Als u er niet aan denkt tot aan de dag dat de volgende injectie gegeven moet worden, moet u het kind geen dubbele dosis geven (2 doses op dezelfde dag) om de vergeten dosis in te halen.

### Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet bij het kind, geef het kind dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Als het kind enig(e) van de bovenstaande symptomen heeft kan hij/zij een allergische reactie op Enbrel hebben en moet u onmiddellijk medische hulp zoeken.

### Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Tekenen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen van het kind.

- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of breng het kind naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen) ; plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).

- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Voordat de Enbrel-oplossing wordt klaargemaakt kan Enbrel buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna mag het niet meer gekoeld worden. Enbrel moet afgevoerd worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Enbrel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast). Deze nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum mag de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos niet overschrijden.

Nadat de Enbrel-oplossing is klaargemaakt, wordt het aangeraden om deze onmiddellijk te gebruiken. De oplossing kan echter tot 6 uur worden gebruikt indien bewaard bij temperaturen tot 25°C.

Gebruik de oplossing niet als u merkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat. De oplossing moet helder, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin, zonder klontertjes, vlokken of deeltjes zijn.

Voer elke Enbrel-oplossing die niet binnen 6 uur na klaarmaken werd gebruikt, zorgvuldig af. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke injectieflacon met Enbrel 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor gebruik bij kinderen bevat 10 mg etanercept. Nadat het is klaargemaakt bevat de oplossing 10 mg/ml etanercept.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Poeder: Mannitol (E421), sucrose en trometamol.

Oplosmiddel: Water voor injectie.

### Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enbrel 10 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor gebruik bij kinderen wordt geleverd als een wit poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie). Elke verpakking bevat 4 injectieflacons, 4 voorgevulde spuitjes met water voor injecties, 4 naalden, 4 hulpstukken voor op de injectieflacon en 8 alcoholdoekjes.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.



## 7. Instructies voor het klaarmaken en het toedienen van een Enbrel-injectie

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

- a. **Inleiding**
- b. **Een injectie voorbereiden**
- c. **De Enbrel-dosis voor injectie klaarmaken**
- d. **Oplosmiddel toevoegen**
- e. **De Enbrel-oplossing uit de injectieflacon opzuigen**
- f. **Het plaatsen van de naald op de spuit**
- g. **Een injectieplaats kiezen**
- h. **De injectieplaats gereedmaken en de Enbrel-oplossing injecteren**
- i. **Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

### a. Inleiding

In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe Enbrel voor injectie moet worden klaargemaakt en hoe Enbrel moet worden geïnjecteerd. U wordt vriendelijk verzocht de instructies zorgvuldig door te lezen en ze stap voor stap te volgen. De arts van uw kind of zijn/haar assistent(e) zullen de technieken van het geven van een injectie aan uw kind plus de juiste dosering met u doornemen. Begin pas met het toedienen van een injectie als u er zeker van bent dat u weet hoe de injectie-oplossing moet worden klaargemaakt en hoe u de injectie moet toedienen.

Deze injectie mag niet in dezelfde spuit of flacon met een ander geneesmiddel worden gemengd. Zie rubriek 5 voor instructies over hoe Enbrel bewaard moet worden.

### b. Een injectie voorbereiden

- Was uw handen grondig.
- Gebruik een schoon, goed verlicht, vlak werkoppervlak.
- De dosisverpakking moet de volgende benodigdheden bevatten (zo niet, gebruik de dosisverpakking niet en raadpleeg uw apotheek). Gebruik alleen de genoemde benodigdheden. Gebruik **GEEN ENKELE** andere spuit.

*1 Enbrel-injectieflacon*

*1 Vorgevulde spuit met helder, kleurloos oplosmiddel (water voor injecties)*

*1 Naald*

*1 Hulpstuk voor op de injectieflacon*

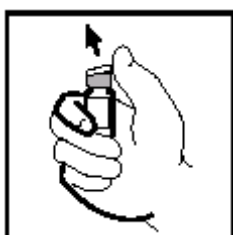
*2 Alcoholdoekjes*

- Controleer de uiterste gebruiksdata op zowel het injectieflaconetiket als het etiket van de spuit. Ze mogen niet gebruikt worden na de maand en het jaar dat aangegeven staat.

### c. De Enbrel-dosis voor injectie klaarmaken

- Verwijder de inhoud uit de verpakking.
- Haal het kunststof dopje van de Enbrel-injectieflacon af (zie afbeelding 1). Het grijze stopje of de aluminium ring aan de bovenzijde van de injectieflacon **NIET** verwijderen.

Afbeelding 1

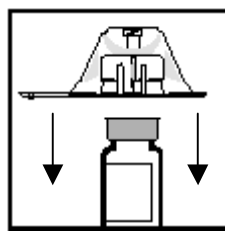


- Gebruik een nieuw alcoholdoekje om het grijze stopje op de Enbrel-injectieflacon te reinigen. Na het reinigen het stopje niet meer met de handen aanraken en geen ander oppervlak laten raken.
- Plaats de injectieflacon rechtop op een schoon, vlak oppervlak.
- Verwijder de papieren achterkant van de verpakking van het hulpstuk voor de injectieflacon.
- Plaats het hulpstuk, terwijl het nog in de verpakking zit, bovenop de Enbrel-injectieflacon zodat de punt van het hulpstuk voor de injectieflacon midden in de cirkel bovenop het stopje op de injectieflacon zit (zie afbeelding 2).
- Houd de injectieflacon stevig op het vlakke oppervlak met één hand. Duw met uw andere hand de verpakking van het hulpstuk **STEVIG RECHT NAAR BENEDEN** totdat u voelt dat de punt van het hulpstuk door het stopje van de injectieflacon gaat en u het **RANDJE VAN HET HULPSTUK** op z'n plaats **VOELT** en **HOORT** klikken (zie afbeelding 3). Duw het hulpstuk niet onder een hoek naar beneden (zie afbeelding 4). Het is belangrijk dat de punt van het hulpstuk voor de injectieflacon het injectieflaconstopje geheel doorboort.

Afbeelding 2

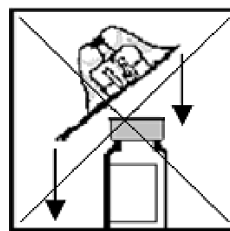


Afbeelding 3



**CORRECT**

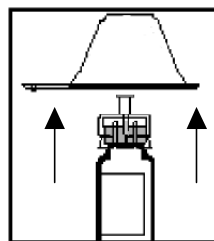
Afbeelding 4



**FOUT**

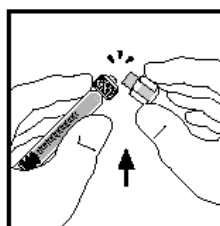
- Terwijl u de injectieflacon met één hand vasthoudt, verwijdert u de plastic verpakking van het hulpstuk (zie afbeelding 5).

Afbeelding 5



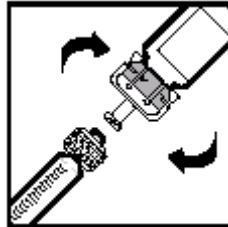
- Verwijder het beschermende dopje van de tip van de spuit door het dopje langs de perforatie te breken. Dit doet u door de rand van het witte dopje vast te pakken en met de andere hand het uiteinde van het witte dopje vast te pakken en het naar boven en beneden te buigen totdat het afbreekt (zie afbeelding 6). **Verwijder de witte rand die op de spuit zit NIET.**

Afbeelding 6



- Gebruik de spuit niet als de perforatie tussen de tip en de rand al gebroken is. Begin dan opnieuw met een andere dosisverpakking.
- Houd de glazen cilinder van de spuit (niet de witte rand) vast in één hand, en het hulpstuk van de injectieflacon (niet de injectieflacon) in de andere hand, en bevestig de spuit aan het hulpstuk van de injectieflacon door de tip in de opening te steken en vervolgens met de klok mee te draaien totdat hij volledig vast zit (zie afbeelding 7).

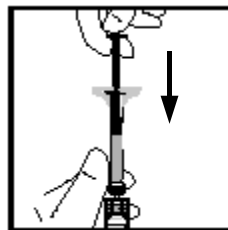
Afbeelding 7



#### d. Oplosmiddel toevoegen

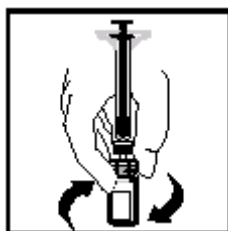
- Terwijl u de injectieflacon rechtop op het vlakke oppervlak houdt, duwt u de zuiger ZEER LANGZAAM omlaag totdat al het oplosmiddel in de injectieflacon zit. Dit zal helpen schuimvorming (veel belletjes) te verminderen (zie afbeelding 8).
- Als het oplosmiddel aan de Enbrel is toegevoegd kan het voorkomen dat de zuiger vanzelf naar boven beweegt. Dit komt door de luchtdruk en u hoeft zich hierover geen zorgen te maken.

Afbeelding 8



- Draai de injectieflacon, terwijl de spuit er nog steeds aan vast zit, voorzichtig enkele keren rond om het poeder op te lossen (zie afbeelding 9). De injectieflacon **NIET** schudden. Wacht tot alle poeder is opgelost (dit duurt gewoonlijk minder dan 10 minuten). De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn en mag geen klontjes, vlokken of deeltjes bevatten. Er kan wat wit schuim in de injectieflacon achterblijven – dit is normaal. **ENBREL NIET** gebruiken als zich na 10 minuten nog onopgelost poeder in de injectieflacon bevindt. Herhaal de procedure met een andere dosisverpakking.

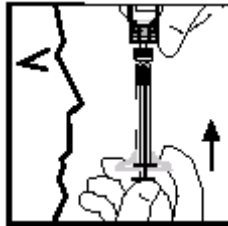
Afbeelding 9



**e. De Enbrel-oplossing uit de injectieflacon opzuigen**

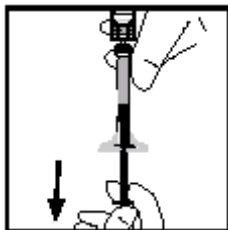
- De arts of zijn/haar assistent moet u instructies hebben geven over welke hoeveelheid oplossing uit de flacon moet worden opgezogen. Als de arts deze instructies niet gegeven heeft moet u met hem/haar contact opnemen.
- Met de spuit nog steeds vast aan de injectieflacon en het hulpstuk, houdt u de injectieflacon ondersteboven op oogniveau. Duw de zuiger helemaal in de spuit (zie afbeelding 10).

Afbeelding 10



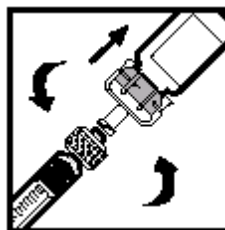
- Trek vervolgens de zuiger langzaam terug zodat de vloeistof in de spuit wordt opgezogen (zie afbeelding 11). Gebruik alleen de hoeveelheid van de vloeistof die de arts van uw kind heeft aangegeven. Nadat u de Enbrel-oplossing uit de injectieflacon heeft gezogen kunt u wat lucht in de spuit hebben. Maakt u zich geen zorgen, deze lucht verwijdert u in een later stadium.

Afbeelding 11



- Draai, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, de spuit los van het hulpstuk door de spuit tegen de klok in te draaien (zie afbeelding 12).

Afbeelding 12



- Leg de gevulde spuit op een schoon vlak oppervlak. Zorg ervoor dat de naald niets raakt. Let erop dat u de zuiger niet naar beneden duwt.

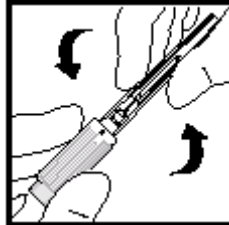
*(Opmerking: Nadat u deze stappen heeft voltooid kan een kleine hoeveelheid vloeistof in de injectieflacon achterblijven. Dit is normaal.)*

**f. Het plaatsen van de naald op de spuit**

- De naald zit in een plastic houder om hem steriel te houden.

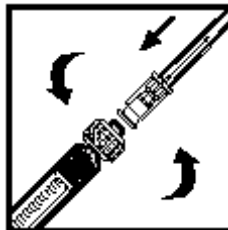
- Om de plastic houder te openen moet u het korte, wijde gedeelte in één hand houden en in de andere hand het langere deel van de houder.
- Om de verzegeling te breken moet u het lange gedeelte op en neer bewegen tot het breekt (zie afbeelding 13).

Afbeelding 13



- Als de verzegeling is verbroken kunt u het korte, wijde deel van de plastic houder verwijderen.
- De naald zal in het lange deel van de verpakking blijven.
- Terwijl u de naald met de houder in één hand houdt, pakt u de spuit en drukt u de tip van de spuit in de naaldopening.
- Bevestig de spuit aan de naald door deze met de klok mee te draaien totdat hij helemaal vast zit (zie afbeelding 14).

Afbeelding 14



- Verwijder de naalddop van de naald door deze krachtig in de lengterichting van de naald af te trekken. Raak de naald niet aan en zorg ervoor dat deze nergens mee in contact komt (zie afbeelding 15). **Pas op dat de dop niet verbogen of verdraaid wordt tijdens het verwijderen om beschadiging aan de naald te voorkomen.**

Afbeelding 15



- Verwijder luchtbellens door de spuit rechtop te houden en langzaam op de zuiger te duwen, totdat de lucht is verwijderd (zie afbeelding 16).

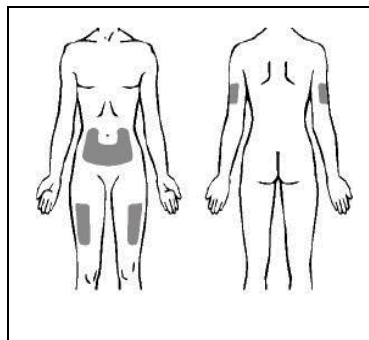
Afbeelding 16



#### **g. Een injectieplaats kiezen**

- De drie aanbevolen injectieplaatsen voor Enbrel zijn: (1) aan de voorzijde van het midden van de dijen; (2) de buik, uitgezonderd het gebied binnen 5 cm rond de navel; en (3) de achterzijde van de bovenarmen (zie afbeelding 17). Als u uzelf injecteert, moet u dit niet in de achterzijde van uw bovenarmen doen.

Afbeelding 17

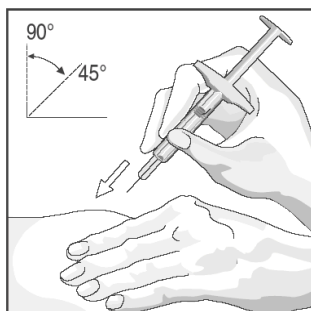


- Gebruik voor elke nieuwe injectie een andere plaats. Elke injectie moet ten minste 3 cm verwijderd zijn van de vorige injectieplaats. Niet injecteren in gebieden waar de huid teer, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
- Als het kind psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode, of schilferige huid ('psoriatische huidlaesies').

#### **h. De injectieplaats gereedmaken en de Enbrel-oplossing injecteren**

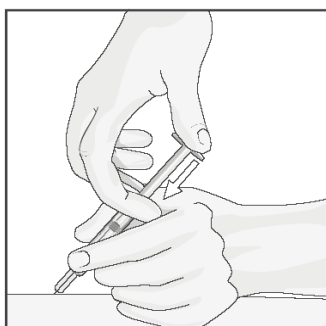
- Maak met het alcoholdoekje de injectieplaats met een ronddraaiende beweging schoon en laat deze opdrogen. Raak deze plaats **NIET** meer aan voordat u gaat injecteren.
- Als het schoongemaakte gebied van de huid is opgedroogd, knijp de huid dan met één hand samen en houd de huid stevig vast. Houd de spuit met de andere hand als een potlood vast.
- Duw de naald met een snelle, korte beweging in een hoek tussen 45° en 90° door de huid (zie afbeelding 18). Met wat ervaring vindt u de hoek die voor u of het kind het meest comfortabel is. Wees voorzichtig: duw de naald niet te langzaam of met te veel kracht in de huid.

Afbeelding 18



- Als de naald volledig in de huid is gebracht, laat dan de huid los die u vasthoudt. Houd met uw vrije hand de basis van de spuit vast ter ondersteuning. Duw vervolgens op de zuiger om alle oplossing **langzaam** en met stabiele snelheid te injecteren (zie afbeelding 19).

Afbeelding 19



- Als de spuit leeg is, kan de naald uit de huid worden teruggetrokken. Doe dit voorzichtig onder dezelfde hoek als bij het aanprikken van de huid.
- Er kan zich wat bloed vormen. Druk gedurende 10 seconden een wattenbolletje op de injectieplaats. Wrijf **NIET** op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.

**i. Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden**

- De spuit en de naald mogen **NOOIT** opnieuw worden gebruikt. Voer de naalden en de spuit af volgens instructies van de arts, verpleegkundige of apotheker.

Als u nog vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Enbrel bekend is.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenkaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 6 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie (zie Instructies voor gebruik)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in elk van de gevallen gewoonlijk wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden wanneer behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:



- Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar
- Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of als u of het kind in contact is geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van

hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.

- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipale sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling kind is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwellen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Latex:** Het naalddopje is gemaakt van latex (droog natuurlijk rubber). Neem contact op met uw arts voordat u Enbrel gebruikt wanneer iemand met een bekende of mogelijke overgevoeligheid (allergie) voor latex het naalddopje hanteert of Enbrel toegediend krijgt.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vaccinaties: Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met de arts van uw kind voordat het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

## Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen

(waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogenoemde TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, "Vaccinaties").

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

### **Enbrel bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

De patroon voor dosisdispenser is verkrijgbaar in sterktes van 25 mg en 50 mg.

### **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.

#### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor kinderen en jongeren is afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van Enbrel (10 mg, 25 mg of 50 mg) voorschrijven.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Heeft Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind? Dan kan uw arts u vertellen dat uw kind moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

### **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

**Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in 'Instructies voor gebruik'.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

### **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

##### Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- **Verschijnselen van kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties);  
reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en

zwellings) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.

- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvlies); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De patroon voor dosisdispenser in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een patroon voor dosisdispenser uit de koelkast heeft gehaald, moet u ongeveer 15-30 minuten wachten om de Enbrel-oplossing in de patroon op kamertemperatuur te laten komen. U mag de patroon niet op een andere manier verwarmen. Daarna wordt direct gebruik aangeraden.

De patronen kunnen bij kamertemperatuur (tot maximaal 25°C), met bescherming tegen licht, bewaard worden gedurende één periode van maximaal 4 weken; daarna moeten ze niet meer gekoeld worden. Enbrel moet worden weggegooid als het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast wordt gebruikt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop de Enbrel-patroon uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel weggegooid moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Kijk door het controlevenster om de oplossing in de patroon te controleren. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neem dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

#### Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke patroon voor dosisdispenser bevat 0,5 ml oplossing, die 25 mg etanercept bevat.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat en dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

### **Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Enbrel wordt geleverd als een oplossing voor injectie in een gebruiksklare patroon voor dosisdispenser. De patroon voor dosisdispenser moet worden gebruikt met een SMARTCLIC-apparaat. Het apparaat wordt apart geleverd. De oplossing is helder tot melkachtig, en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin.

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Dozen bevatten 4, 8 of 24 patronen voor dosisdispenser met 8, 16 of 48 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00



**France**

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica*  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

# Instructies voor gebruik

## *Enbrel*

(etanercept)

25 mg/0,5 ml

Alleen voor subcutane injectie

### Belangrijke informatie

- Bewaar deze Instructies voor gebruik, er staat stap voor stap in beschreven hoe u een injectie moet klaarmaken en toedienen.
- Gebruik Enbrel alleen als u deze Instructies voor gebruik heeft gelezen en begrepen.
- Gebruik Enbrel alleen als u hiervoor een training heeft gehad van uw medische zorgverlener.
- In uw patroon voor dosisdispenser zit één dosis Enbrel. De patroon mag alleen samen met uw SMARTCLIC-apparaat worden gebruikt.
- De patroon voor dosisdispenser en het SMARTCLIC-apparaat worden in deze Instructies voor gebruik “patroon” en “apparaat” genoemd.
- Als u uw apparaat voor de eerste keer gebruikt, zorg er dan voor dat u de instructies voor het instellen (set-up) in de aparte Gebruikershandleiding volgt. U kunt uw apparaat pas gebruiken als u de set-up helemaal heeft gevolgd.
- **Probeer niet** om uw patronen met een ander apparaat te gebruiken.
- **Laat niet** iemand anders uw patronen of uw apparaat gebruiken.
- **Schud niet** met uw patronen of met uw apparaat waar een patroon in zit.
- **Gebruik uw patroon niet** nog een keer als het naalddopje verwijderd is geweest.
- Zorg dat u geen vloeistof op uw patronen of op uw apparaat morst. Spoel uw patronen of uw apparaat nooit af en dompel ze nooit onder water.
- Lees de aanvullende Gebruikershandleiding van het apparaat als u toegang wilt krijgen tot menu's, een oefenpatroon wilt gebruiken, informatie zoekt over geavanceerd gebruik of problemen wilt oplossen bij foutmeldingen.

### Bewaren

- Bewaar de patronen in de koelkast bij een temperatuur van 2°C tot 8°C. Patronen mogen **niet** in de vriezer worden bewaard. Patronen mogen **niet** in het apparaat worden bewaard.
- Bewaar de patronen tot gebruik in hun oorspronkelijke doos ter bescherming tegen direct zonlicht.
- U kunt uw patronen maximaal 4 weken bij kamertemperatuur, tot maximaal 25°C, bewaren. Als de patronen op kamertemperatuur zijn geweest, mag u ze **niet** terugleggen in de koelkast.
- Bewaar de patronen en het apparaat buiten het zicht en bereik van kinderen en jongeren.
- In de Gebruikershandleiding van uw apparaat staat beschreven hoe u uw apparaat moet bewaren en reinigen.

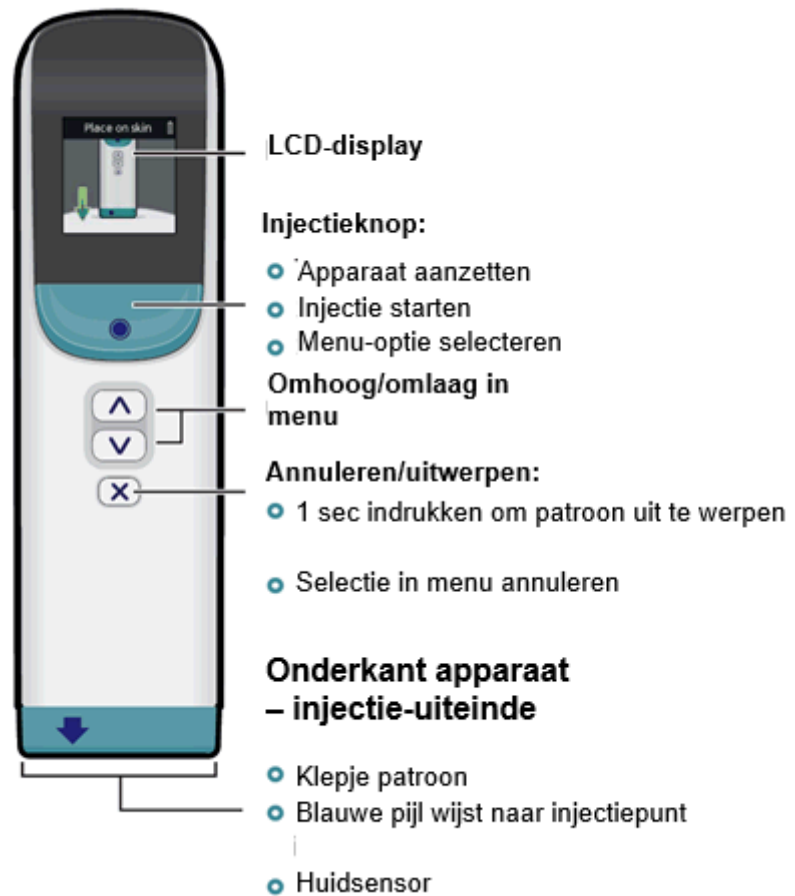
### Wat heeft u nodig?

- **Leg** de volgende spullen **klaar** op een schoon, vlak oppervlak:
  - o doos patronen met Enbrel
  - o uw SMARTCLIC-apparaat
  - o alcoholdoekjes
  - o schone wattenbolletjes of gaasjes (niet meegeleverd)
  - o een geschikt afvalbakje voor scherpe voorwerpen (niet meegeleverd).
- Als de doos gevallen of beschadigd is, mag u hem **niet** gebruiken.  
**Let op:** Neem contact op met uw medische zorgverlener als u niet alles heeft wat u nodig heeft.

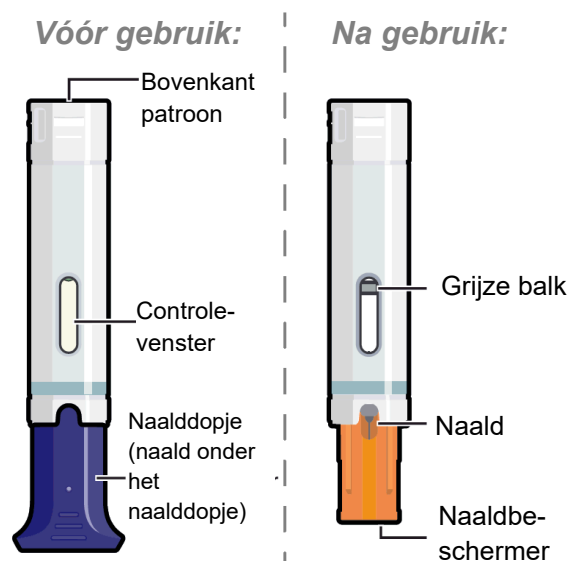
## Het apparaat:

Lees voor meer informatie de Gebruikershandleiding.

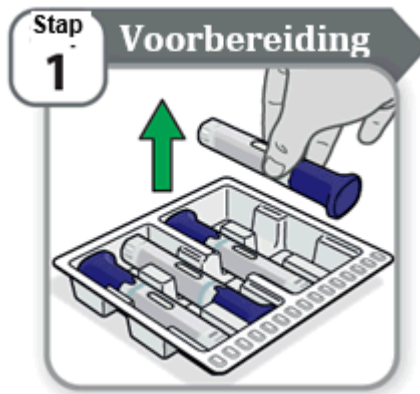
### Bovenkant apparaat



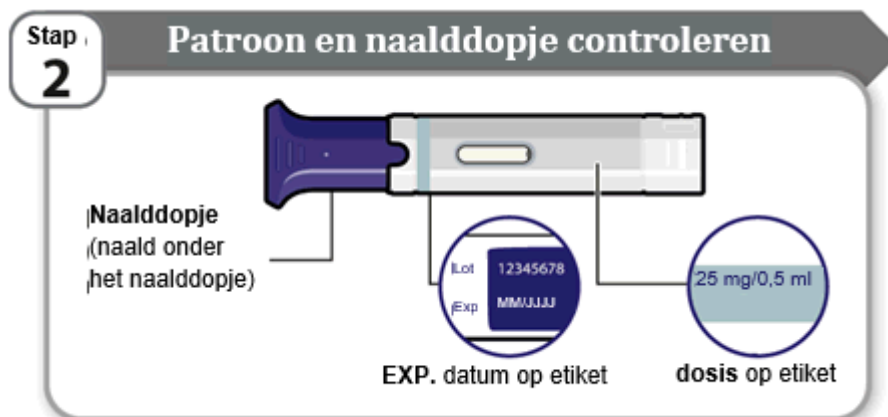
## De patroon:



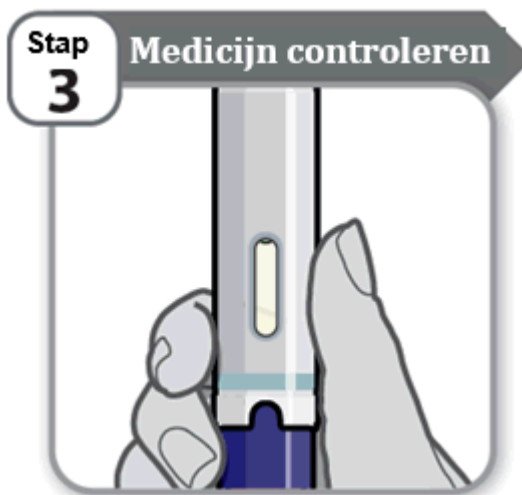
## Stappen bij voorbereiding



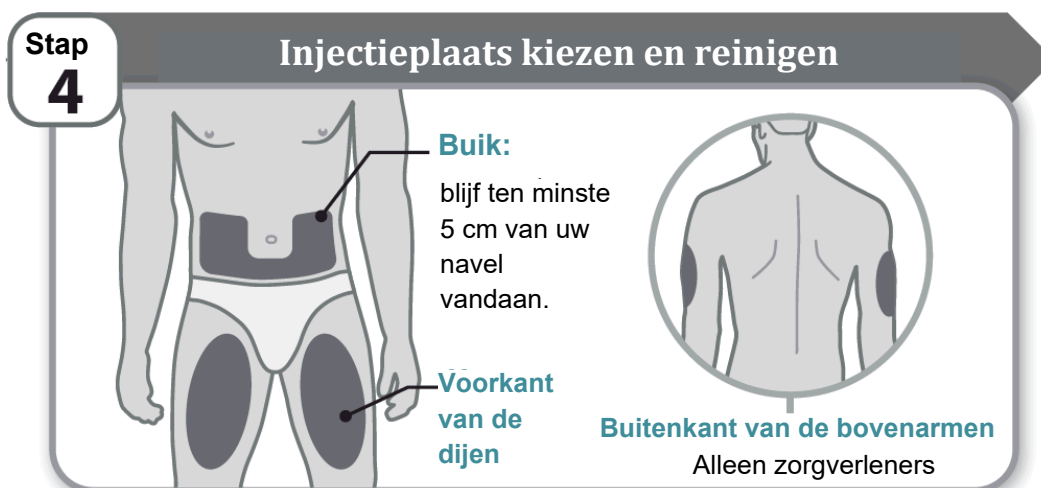
- **Haal** 1 patroon uit het bakje in de doos.
- **Zet** de doos met ongebruikte patronen weer terug in de koelkast.
- **Was** uw handen en maak ze droog.
- Het injecteren verloopt prettiger als u de patroon vóór de injectie ongeveer **15 tot 30 minuten** bij kamertemperatuur laat liggen, afgeschermd van direct zonlicht. Gebruik **geen** andere manier om de patroon op te warmen.



- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum en de dosis die op het etiket staan vermeld. **Gebruik de patroon niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken of als de dosis anders is dan de dosis die aan u is voorgeschreven.
- **Controleer** de patroon. Gebruik hem **niet** als:
  - o hij gevallen is, zelfs als er geen beschadiging te zien is
  - o hij beschadigd is
  - o het naalddopje los zit
  - o hij bevroren is of is geweest, of als hij aan hitte is blootgesteld
  - o hij langer dan vier weken bij kamertemperatuur is bewaard
  - o hij nadat hij op kamertemperatuur is geweest, is teruggezet in de koelkast.
- Neem het naalddopje nog **niet** van de patroon. Wacht hiermee tot u de instructie krijgt om dat te doen.



- Kijk door het controlevenster om uw medicijn te **controleren**. Het moet helder tot licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn. Het kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten, dit is normaal.
  - Gebruik het medicijn **niet** als het verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven.
  - Schud **niet** met de patroon.
- Let op:** Heeft u nog vragen over dit middel? Neem dan contact op met uw medische zorgverlener.



- **Kies altijd** een gebied op uw buik of de voorkant van uw dijen. Als een zorgverlener de injectie geeft, kan de buitenkant van uw bovenarmen worden gebruikt, anders niet.
- **Kies** een injectieplaats minimaal 3 cm van de plaats waar u de vorige injectie heeft gegeven, en minimaal 5 cm van uw navel vandaan.
- Injecteer **niet** in benige gebieden of in gebieden waar uw huid open is, blauwe plekken bevat, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard is. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striemen.
- Injecteer **niet** door kleding heen.
- **Let op:** Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** rechtstreeks in verheven, dikke, rode of schilferige huidplaques of laesies op uw huid.
- **Reinig** uw injectieplaats met het meegeleverde alcoholdoekje en **laat uw huid drogen**.



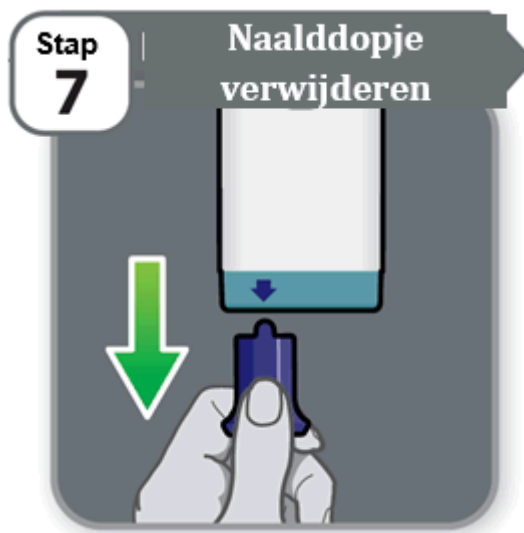
- **Reinig** de onderkant van het apparaat met het tweede meegeleverde alcoholdoekje.
- **Laat** de onderkant drogen voordat u de injectie toedient.

## Injectie-stappen




- **Duw** een patroon krachtig **recht** door het klepje van het apparaat zonder hem te draaien, totdat u hem niet meer verder kunt duwen. Het apparaat gaat aan wanneer de patroon er op de juiste manier in zit.
- **Controleer** of u '25 mg' op de display ziet staan en of de uiterste houdbaarheidsdatum niet is verstreken.

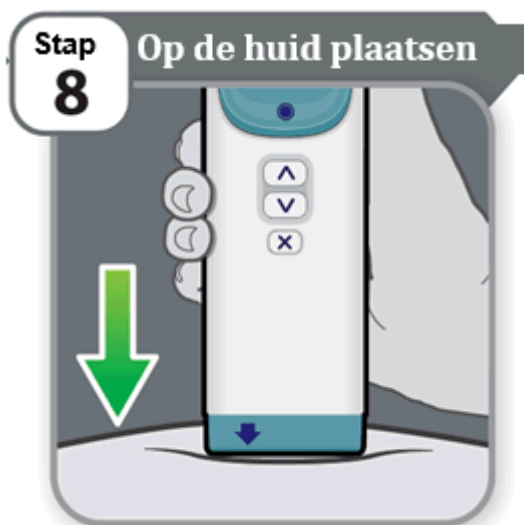
**Let op:** Het apparaat schakelt uit wanneer u het 90 seconden niet gebruikt. Druk de injectieknop in en houd hem ingedrukt om het apparaat weer aan te zetten.



- **Neem** het naalddopje van de patroon door het krachtig omlaag te trekken.
- **Gooi** het naalddopje **weg** in een afvalbakje geschikt voor scherpe voorwerpen.
- **Injecteer** zo snel mogelijk na het wegnemen van het naalddopje.
- Plaats het naalddopje **niet** terug.

**Pas op:** Steek uw vingers **niet** in het apparaat nadat u het naalddopje heeft weggenomen. Zo voorkomt u dat u zich prikt met de naald en zo letsel oploopt.

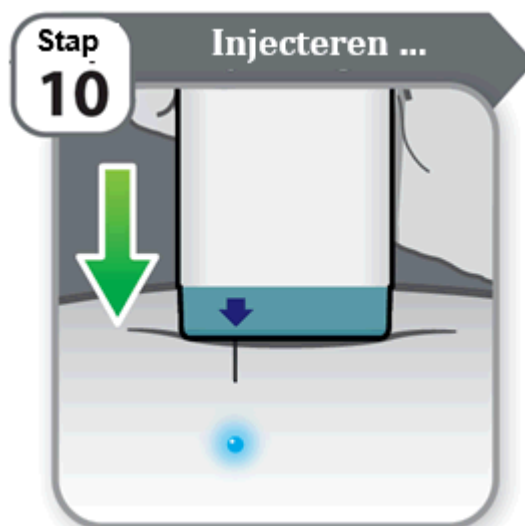
**Let op:** Om de injectie te annuleren en de patroon uit te werpen, houdt u de knop Annuleren/uitwerpen  1 seconde ingedrukt.



- **Plaats** het apparaat zo, dat de **blauwe pijl** in een hoek van 90 graden (rechte hoek) naar de injectieplaats wijst.
  - **Zorg** dat u de display op het apparaat kunt zien.
  - Knijp de huid rond de injectieplaats **niet** samen.
- Pas op:** Als u het apparaat laat vallen terwijl er een patroon in zit, werp de patroon dan uit en gooi hem weg.
- Lees de pagina over Problemen oplossen in de Gebruikershandleiding van het apparaat.



- **Druk** de injectieknop in en **houd** hem ingedrukt om de injectie te starten als op het display staat aangegeven dat u dit moet doen.  
**Let op:** Als de injectie is gestart, kunt u de injectieknop loslaten.

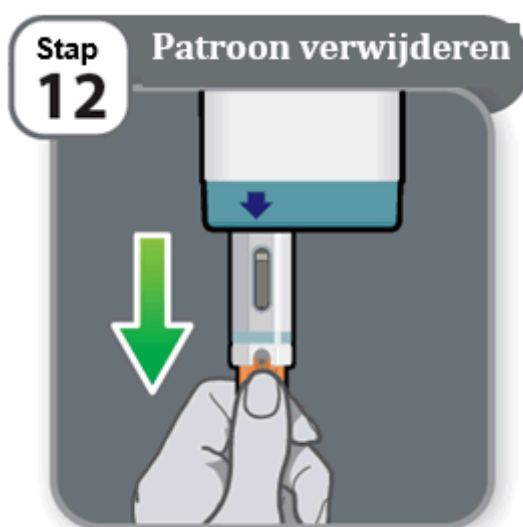


- **Houd** het apparaat tegen uw huid en wacht terwijl het medicijn wordt geïnjecteerd.
- **Kijk** naar het display op het apparaat.
- Beweeg het apparaat **niet** over uw huid, blijf het recht houden en haal het niet van uw huid af. Wacht hiermee totdat op het display wordt aangegeven dat u dit moet doen.  
**Let op:** Als u het apparaat van uw huid afhaalt voordat het display aangeeft dat u dat moet doen, plaats het dan **niet** terug op de injectieplaats en injecteer **geen** nieuwe dosis. Neem contact op met uw medische zorgverlener voor advies.





- **Haal** het apparaat van uw huid **af**. Het display van het apparaat geeft aan dat de injectie is voltooid.
- **Wacht**. De patroon wordt voor een gedeelte uit de onderkant van uw apparaat geworpen. Dat kan 10 seconden duren.  
Zorg dat u de onderkant van het apparaat **niet** afdekt in deze tijd.  
Steek uw vingers **niet** in het apparaat, want de naald is nu niet afgedekt.
- Als u een beetje bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats totdat de bloeding is gestopt. Wrijf **niet** over de injectieplaats.



- **Trek** de patroon recht uit het apparaat nadat hij al voor een gedeelte is uitgeworpen.
- **Controleer** of er geen medicijn in de patroon is achtergebleven. Er moet een grijze balk te zien zijn in het controlevenster. Als u de grijze balk niet ziet, heeft u misschien niet de volledige dosis toegediend gekregen. Neem contact op met uw medische zorgverlener voor advies.
- Gebruik de patroon **niet** opnieuw en plaats hem **niet** terug in het apparaat.
- **Gooi** de gebruikte patroon direct weg in een afvalbakje geschikt voor scherpe voorwerpen, zoals aangegeven door uw medische zorgverlener of apotheker en in volgens lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.

--Einde Instructies voor gebruik--

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser etanercept

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenkaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Enbrel.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

Informatie in deze bijsluiter is ingedeeld in de volgende 6 rubrieken:

1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie (zie Instructies voor gebruik)

#### 1. Wat is Enbrel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enbrel is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Enbrel werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Enbrel gebruikt worden voor matige of ernstige **reumatoïde artritis**, **arthritis psoriatica**, ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica** en matige tot ernstige **psoriasis** – in elk van de gevallen gewoonlijk wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor reumatoïde artritis wordt Enbrel gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden wanneer behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Enbrel de schade aan uw gewrichten die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis vertragen en het vermogen dagelijkse activiteiten te volbrengen verbeteren.

Bij patiënten met arthritis psoriatica met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Enbrel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren. Bij patiënten met meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten (bijv. handen, polsen en voeten) kan Enbrel de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Enbrel wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:

- Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar
- Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een ernstige bloedvergiftiging, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft enige vorm van infectie. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Enbrel niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Enbrel misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Enbrel.
- **Tuberculose:** aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Enbrel. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de 'Patiëntenkaart' worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of als u of het kind in contact is geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enig andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Enbrel begint. Behandeling met Enbrel kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Enbrel.

- **Hepatitis C:** informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Enbrel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Enbrel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Enbrel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat Enbrel voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Enbrel aan u wordt gegeven.  
 Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen.  
 Kinderen en volwassenen die Enbrel gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker.  
 Bij enkele kinderen en tieners die Enbrel of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid.  
 Sommige patiënten die Enbrel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Enbrel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Latex:** Het naalddopje is gemaakt van latex (droog natuurlijk rubber). Neem contact op met uw arts voordat u Enbrel gebruikt wanneer iemand met een bekende of mogelijke overgevoeligheid (allergie) voor latex het naalddopje hanteert of Enbrel toegediend krijgt.
- **Alcoholmisbruik:** Enbrel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Anti-diabetische geneesmiddelen:** vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder anti-diabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Enbrel.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vaccinaties: indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Enbrel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Enbrel wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met de arts van uw kind voordat het kind vaccins ontvangt.

Enbrel zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

## Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Enbrel nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder anakinra, abatacept, of sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. U of het kind mag Enbrel niet gebruiken met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Enbrel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Enbrel heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen, vergeleken met moeders die geen Enbrel of vergelijkbare geneesmiddelen (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap Enbrel had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Enbrel tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin toegediend krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2, “Vaccinaties”).

Vrouwen die Enbrel gebruiken mogen geen borstvoeding geven omdat Enbrel overgaat in de moedermelk.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Enbrel de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

## **Enbrel bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u denkt dat het effect van Enbrel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

De patroon voor dosisdispenser is verkrijgbaar in dosissterktes van 25 mg en 50 mg.

## **Dosering voor volwassen patiënten (18 jaar en ouder)**

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Enbrel in te stellen.

### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Enbrel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als Enbrel na 12 weken geen effect heeft op uw conditie kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De geschikte dosis en frequentie van de dosering voor kinderen en jongeren is afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van Enbrel (10 mg, 25 mg of 50 mg) voorschrijven.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg Enbrel per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Heeft Enbrel na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind? Dan kan uw arts u vertellen dat uw kind moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

### **Toedieningsweg en manier van toedienen**

Enbrel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Enbrel kan met of zonder voedsel of drank gebruikt worden.

**Gedetailleerde instructies over hoe Enbrel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in ‘Instructies voor gebruik’.** Meng de Enbrel-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dagen van de week Enbrel gebruikt moet worden.

### **Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Enbrel heeft gebruikt dan u zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om zo een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Enbrel meer. Waarschuw onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

- Moeilijkheden met slikken of ademen
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken)

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Echter, de bovenstaande symptomen kunnen op een allergische reactie op Enbrel wijzen. U moet dan onmiddellijk medische hulp zoeken.

##### Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten.
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid.
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been.
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- **Verschijnselen van kanker**: kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn.
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht) zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen.
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid.
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten** zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid, jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige condities (waarvan sommige zelden fataal kunnen zijn). Als deze verschijnselen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Enbrel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):  
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.

- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):  
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):  
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):  
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipele sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliesen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers): falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidshade; overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en zwakte die samengaat met een huiduitslag).

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.



## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De patroon voor dosisdispenser in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een patroon voor dosisdispenser uit de koelkast heeft gehaald, moet u ongeveer 15-30 minuten wachten om de Enbrel-oplossing in de patroon op kamertemperatuur te laten komen. U mag de patroon niet op een andere manier verwarmen. Daarna wordt direct gebruik aangeraden.

De patronen kunnen bij kamertemperatuur (tot maximaal 25°C), met bescherming tegen licht, bewaard worden gedurende één periode van maximaal 4 weken; daarna moeten ze niet meer gekoeld worden. Enbrel moet worden weggegooid als het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast wordt gebruikt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop de Enbrel-patroon uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Enbrel weggegooid moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Kijk door het controlevenster om de oplossing in de patroon te controleren. De oplossing moet helder of licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Enbrel er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neem dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

#### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke patroon voor dosisdispenser bevat 1,0 ml oplossing, die 50 mg etanercept bevat.

De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, L-argininehydrochloride, monobasisch natriumfosfaatdihydraat en dibasisch natriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet Enbrel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enbrel wordt geleverd als een oplossing voor injectie in een gebruiksklare patroon voor dosisdispenser. De patroon voor dosisdispenser moet worden gebruikt met een SMARTCLIC-apparaat. Het apparaat wordt apart geleverd. De oplossing is helder tot melkachtig, en kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin.

#### Enbrel 50 mg oplossing voor injectie in een patroon voor dosisdispenser

Dozen bevatten 2, 4 of 12 patronen voor dosisdispenser met 4, 8 of 24 alcoholdoekjes. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

# Instructies voor gebruik

## *Enbrel*

(etanercept)

50 mg/1 ml

Alleen voor subcutane injectie

### Belangrijke informatie

- Bewaar deze Instructies voor gebruik, er staat stap voor stap in beschreven hoe u een injectie moet klaarmaken en toedienen.
- Gebruik Enbrel alleen als u deze Instructies voor gebruik heeft gelezen en begrepen.
- Gebruik Enbrel alleen als u hiervoor een training heeft gehad van uw medische zorgverlener.
- In uw patroon voor dosisdispenser zit één dosis Enbrel. De patroon mag alleen samen met uw SMARTCLIC-apparaat worden gebruikt.
- De patroon voor dosisdispenser en het SMARTCLIC-apparaat worden in deze Instructies voor gebruik “patroon” en “apparaat” genoemd.
- Als u uw apparaat voor de eerste keer gebruikt, zorg er dan voor dat u de instructies voor het instellen (set-up) in de aparte Gebruikershandleiding volgt. U kunt uw apparaat pas gebruiken als u de set-up helemaal heeft gevolgd.
- **Probeer niet** om uw patronen met een ander apparaat te gebruiken.
- **Laat niet** iemand anders uw patronen of uw apparaat gebruiken.
- **Schud niet** met uw patronen of met uw apparaat waar een patroon in zit.
- **Gebruik uw patroon niet** nog een keer als het naalddopje verwijderd is geweest.
- Zorg dat u geen vloeistof op uw patronen of op uw apparaat morst. Spoel uw patronen of uw apparaat nooit af en dompel ze nooit onder water.
- Raadpleeg de aanvullende Gebruikershandleiding van het apparaat als u toegang wilt krijgen tot menu's, een oefenpatroon wilt gebruiken, informatie zoekt over geavanceerd gebruik of problemen wilt oplossen bij foutmeldingen.

### Bewaren

- Bewaar de patronen in de koelkast bij een temperatuur van 2°C tot 8°C. Patronen mogen **niet** in de vriezer worden bewaard. Patronen mogen **niet** in het apparaat worden bewaard.
- Bewaar de patronen tot gebruik in hun oorspronkelijke doos ter bescherming tegen direct zonlicht.
- U kunt uw patronen maximaal 4 weken bij kamertemperatuur, tot maximaal 25°C, bewaren. Als de patronen op kamertemperatuur zijn geweest, mag u ze **niet** terugleggen in de koelkast.
- Bewaar de patronen en het apparaat buiten het zicht en bereik van kinderen en jongeren.
- In de Gebruikershandleiding van uw apparaat staat beschreven hoe u uw apparaat moet bewaren en reinigen.

### Wat heeft u nodig?

- **Leg** de volgende spullen **klaar** op een schoon, vlak oppervlak:
  - o doos patronen met Enbrel
  - o uw SMARTCLIC-apparaat
  - o alcoholdoekjes
  - o schone wattenbolletjes of gaasjes (niet meegeleverd)
  - o een geschikt afvalbakje voor scherpe voorwerpen (niet meegeleverd).
- Als de doos gevallen of beschadigd is, mag u hem **niet** gebruiken.  
**Let op:** Neem contact op met uw medische zorgverlener als u niet alles heeft wat u nodig heeft.

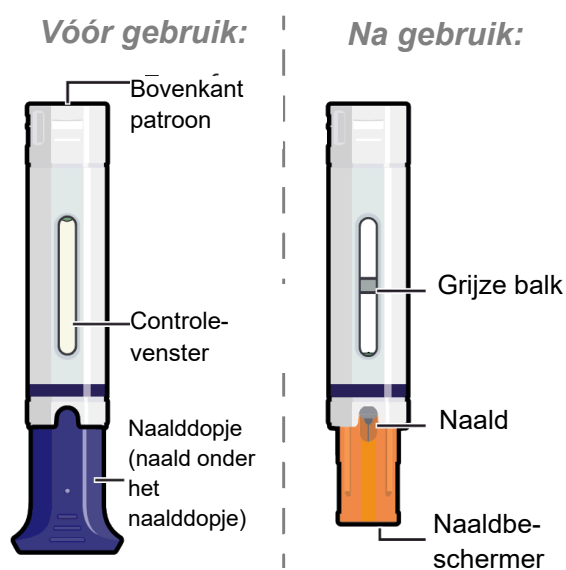
## Het apparaat:

Lees voor meer informatie de Gebruikershandleiding.

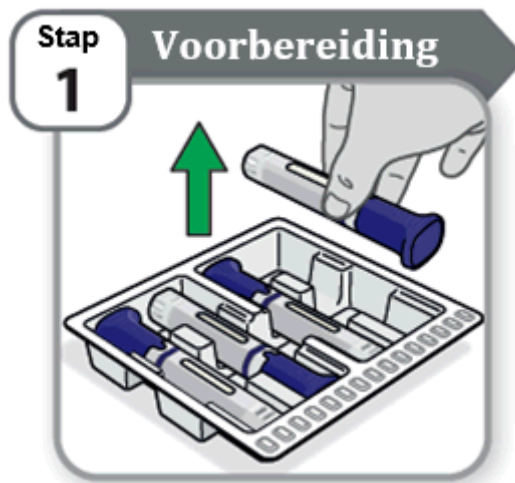
### Bovenkant apparaat



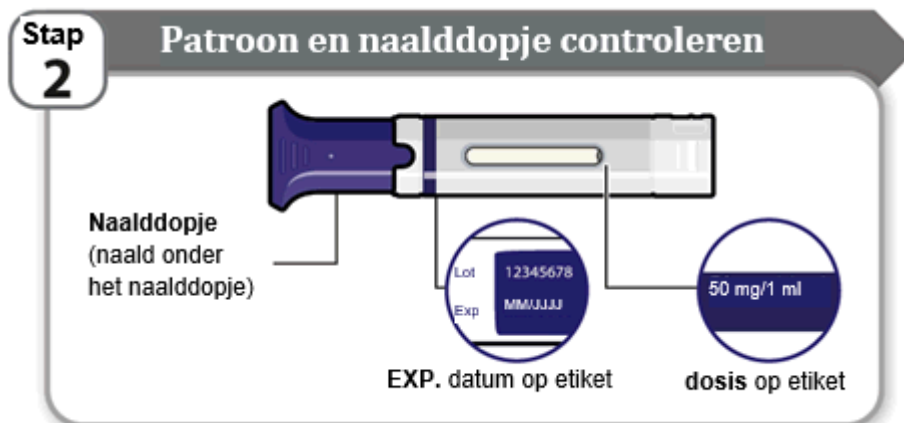
## De patroon:



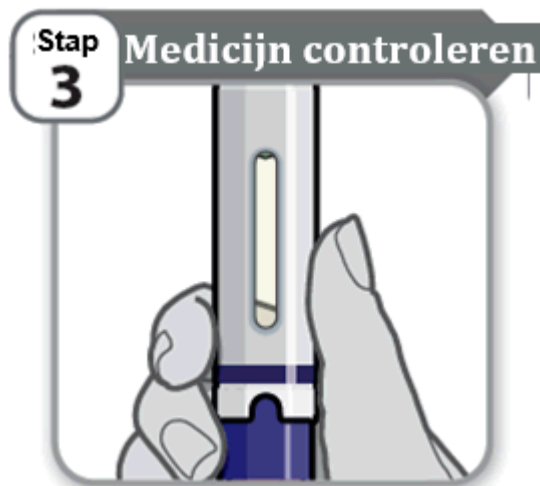
### Stappen bij voorbereiding



- **Haal** 1 patroon uit het bakje in de doos.
- **Zet** de doos met eventuele ongebruikte patronen weer terug in de koelkast.
- **Was** uw handen en maak ze droog.
- Het injecteren verloopt prettiger als u de patroon vóór de injectie ongeveer **15 tot 30 minuten** bij kamertemperatuur laat liggen, afgeschermd van direct zonlicht. Gebruik **geen** andere manier om de patroon op te warmen.



- **Controleer** de uiterste houdbaarheidsdatum en de dosis die op het etiket staan vermeld. **Gebruik de patroon niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken of als de dosis anders is dan de dosis die aan u is voorgeschreven.
- **Controleer** de patroon. Gebruik hem **niet** als:
  - o hij gevallen is, zelfs als er geen beschadiging te zien is
  - o hij beschadigd is
  - o het naalddopje los zit
  - o hij bevroren is of is geweest, of als hij aan hitte is blootgesteld
  - o hij langer dan vier weken bij kamertemperatuur is bewaard
  - o hij nadat hij op kamertemperatuur is geweest, is teruggezet in de koelkast.
- Neem het naalddopje nog **niet** van de patroon. Wacht hiermee tot u de instructie krijgt om dat te doen.



- Kijk door het controlevenster om uw medicijn te **controleren**. Het moet helder tot licht melkachtig, kleurloos tot lichtgeel of lichtbruin zijn. Het kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten, dit is normaal.
- Gebruik het medicijn **niet** als het verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven.
- Schud **niet** met de patroon.

**Let op:** Heeft u nog vragen over dit middel? Neem dan contact op met uw medische zorgverlener.



- **Kies altijd** een gebied op uw buik of de voorkant van uw dijen. Als een zorgverlener de injectie geeft, kan de buitenkant van uw bovenarmen worden gebruikt.
  - **Kies** een injectieplaats minimaal 3 cm van de plaats waar u de vorige injectie heeft gegeven, en minimaal 5 cm van uw navel vandaan.
  - Injecteer **niet** in benige gebieden of in gebieden waar uw huid open is, blauwe plekken bevat, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard is. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striemen.
  - Injecteer **niet** door kleding heen.
- Let op:** Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** rechtstreeks in verheven, dikke, rode of schilferige huidplaques of laesies op uw huid.
- **Reinig** uw injectieplaats met het meegeleverde alcoholdoekje en **laat uw huid drogen**.



- **Reinig** de onderkant van het apparaat met het tweede meegeleverde alcoholdoekje.
- **Laat** de onderkant drogen voordat u de injectie toedient.

## Injectie-stappen



- **Duw** een patroon krachtig **recht** door het klepje van het apparaat zonder hem te draaien, totdat u hem niet meer verder kunt duwen. Het apparaat gaat aan wanneer de patroon er op de juiste manier in zit.
- **Controleer** of u '50 mg' op de display ziet staan en of de uiterste houdbaarheidsdatum niet is verstreken.


**Let op:** Het apparaat schakelt uit wanneer u het 90 seconden niet gebruikt. Druk de injectieknop in en houd hem ingedrukt om het apparaat weer aan te zetten.





- **Neem** het naalddopje van de patroon door het krachtig omlaag te trekken.
- **Gooi** het naalddopje **weg** in een afvalbakje geschikt voor scherpe voorwerpen.
- **Injecteer** zo snel mogelijk na het wegnemen van het naalddopje.
- Plaats het naalddopje **niet** terug.

**Pas op:** Steek uw vingers **niet** in het apparaat nadat u het naalddopje heeft weggenomen. Zo voorkomt u dat u zich prikt met de naald en zo letsel oploopt.

**Let op:** Om de injectie te annuleren en de patroon uit te werpen, houdt u de knop Annuleren/uitwerpen  1 seconde ingedrukt.



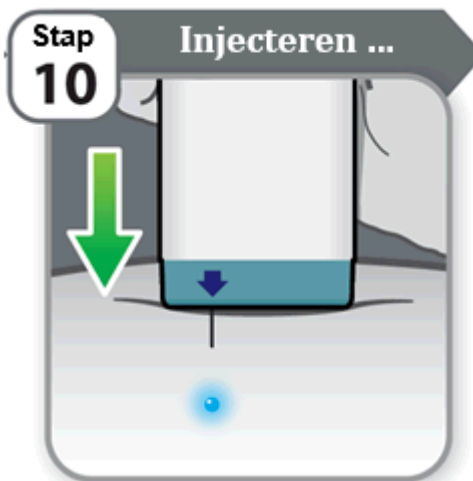
- **Plaats** het apparaat zo, dat de **blauwe pijl** in een hoek van 90 graden (rechte hoek) naar de injectieplaats wijst.
- **Zorg** dat u de display op het apparaat kunt zien.
- Knijp de huid rond de injectieplaats **niet** samen.

**Pas op:** Als u het apparaat laat vallen terwijl er een patroon in zit, werp de patroon dan uit en gooi hem weg.

Lees de pagina over Problemen oplossen in de Gebruikershandleiding van het apparaat.



- **Druk** de injectieknop in en **houd** hem ingedrukt om de injectie te starten als op het display staat aangegeven dat u dit moet doen.  
**Let op:** Als de injectie is gestart, kunt u de injectieknop loslaten.



- **Houd** het apparaat tegen uw huid en wacht terwijl het medicijn wordt geïnjecteerd.
- **Kijk** naar het display op het apparaat.
- Beweeg het apparaat **niet** over uw huid, blijf het recht houden en haal het niet van uw huid af. Wacht hiermee totdat op het display wordt aangegeven dat u dit moet doen.  
**Let op:** Als u het apparaat van uw huid afhaalt voordat het display aangeeft dat u dat moet doen, plaats het dan **niet** terug op de injectieplaats en injecteer **geen** nieuwe dosis. Neem contact op met uw medische zorgverlener voor advies.



- **Haal** het apparaat van uw huid **af**. Het display van het apparaat geeft aan dat de injectie is voltooid.
- **Wacht**. De patroon wordt voor een gedeelte uit de onderkant van het apparaat geworpen. Dat kan 10 seconden duren.  
Zorg dat u de onderkant van het apparaat **niet** afdekt in deze tijd.  
Steek uw vingers **niet** in het apparaat, want de naald is nu niet afgedekt.
- Als u een beetje bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats totdat de bloeding is gestopt. Wrijf **niet** over de injectieplaats.



- **Trek** de patroon recht uit het apparaat nadat hij al voor een gedeelte is uitgeworpen.
- **Controleer** of er geen medicijn in de patroon is achtergebleven. Er moet een grijze balk te zien zijn in het controlevenster. Als u de grijze balk niet ziet, heeft u misschien niet de volledige dosis toegediend gekregen. Neem contact op met uw medische zorgverlener voor advies.
- Gebruik de patroon **niet** opnieuw en plaats hem **niet** terug in het apparaat.
- **Gooi** de gebruikte patroon direct weg in een afvalbakje geschikt voor scherpe voorwerpen, zoals aangegeven door uw medische zorgverlener of apotheker en volgens lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.

--Einde Instructies voor gebruik--