

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enbrel 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant DNA-technologie in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium. Etanercept is een dimeer van een chimerisch eiwit dat via genetische manipulatie tot stand komt door fusie van de extracellulaire ligandbindingsplaats van humane tumornecrosefactorreceptor-2 (TNFR2/p75) met het Fc-fragment van humaan IgG1. Deze Fc-component bevat het bindingsdeel, CH₂- en CH₃-regionen maar niet de CH₁-regio van IgG1. Etanercept bevat 934 aminozuren en heeft een schijnbaar moleculair gewicht van circa 150 kilodalton. De activiteit is vastgesteld door het meten van het vermogen van etanercept om de TNF α -gemedieerde groeiremming van A375-cellen te neutraliseren. De specifieke activiteit van etanercept is $1,7 \times 10^6$ eenheden/mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, en kleurloos of lichtgeel (zie rubriek 6.5)

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.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar.

Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugs 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.

Spondylitis ankylopoetica

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

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 cyclosporine, methotrexaat of PUVA (zie rubriek 5.1).

Plaque psoriasis bij kinderen

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 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 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, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven.

Enbrel is beschikbaar in sterktes van 25 en 50 mg.

Dosering

Reumatoïde artritis

25 mg Enbrel, twee maal per week toegediend, is de aanbevolen dosis. Ook 50 mg, één maal per week toegediend is veilig en effectief gebleken (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosis is 25 mg Enbrel, twee maal per week toegediend, of 50 mg één maal per week toegediend.

Plaque psoriasis

De aanbevolen dosis is 25 mg Enbrel, twee maal per week toegediend of 50 mg één maal per week toegediend. Als alternatief, kan voor maximaal 12 weken twee maal per week 50 mg gebruikt worden, indien nodig gevolgd door een dosis van 25 mg twee maal per week of 50 mg één maal 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 herbehandeling met Enbrel geïndiceerd is, dient de bovenstaande richtlijn over de behandelingsduur gevolgd te worden. De dosis dient 25 mg twee maal per week of 50 mg één maal per week te zijn.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

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

Kinderen en adolescenten

Enbrel is beschikbaar als een spuit voor éénmalig gebruik voor patiënten die 62,5 kg of meer wegen. Er zijn gevriesdroogde injectieflacons beschikbaar die een gereconstitueerde dosis van 25 mg bevatten waarmee doses van minder dan 25 mg toegediend kunnen worden.

Juvenile idiopathische artritis (leeftijd 4 jaar en ouder)

0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis) twee maal per week gegeven als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses.

Plaque psoriasis bij kinderen

0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) één maal 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 dosis dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) één maal per week te zijn.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Sepsis of een risico op sepsis.

Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties zijn bij gebruik van Enbrel gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels en virussen. 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 (bv. blootstelling aan endemische mycoses).

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.** 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 tuberculinehuidtest en een röntgenfoto van de thorax (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 vals-negatieve 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 een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Enbrel te beginnen, en in overeenstemming met lokale aanbevelingen. 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 tekenen/symptomen duidend op tuberculose (bijvoorbeeld aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Enbrel-behandeling.

Hepatitis B virus-reactivering

Bij patiënten die chronische dragers van dit virus zijn die TNF-antagonisten kregen inclusief Enbrel, is reactivering van het hepatitis B virus (HBV) gemeld. Patiënten die het risico lopen op HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden op eerder bewijs van HBV-infectie voordat de Enbrel-therapie wordt ingesteld. Voorzichtigheid moet worden betracht bij toedienen van Enbrel aan patiënten die aangetoonde dragers van HBV zijn. Als Enbrel wordt gebruikt bij dragers van HBV, dienen de patiënten gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie en, indien nodig, dient een geschikte behandeling te worden gestart.

Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van Enbrel en anakinra is in verband gebracht met een groter risico voor 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 rubriek 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 voorgevulde spuit bevat latex (droog natuurlijk rubber) dat overgevoelighedsreacties kan veroorzaken bij aanraking of wanneer Enbrel wordt toegediend aan personen met een bekende of mogelijke overgevoeligheid voor latex.

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 studie 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-infectie en tekenen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicella virus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Enbrel en profylactische behandeling met Varicella Zoster Immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Vaste en hematopoëtische maligniteiten

Tijdens de post-marketing periode 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 in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Echter, het voorkomen hiervan was zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die TNF-antagonisttherapie kregen. Verder is er een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen voor patiënten met reumatoïde artritis met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten.

Non-melanoma huidkanker (NMHK)

Non-melanoma huidkanker is gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. De resultaten van placebo- en actieve comparator-gecontroleerde klinische studies met Enbrel combinerend, werden er meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die Enbrel kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis. Periodiek huidonderzoek wordt aangeraden voor alle patiënten met een verhoogd risico op NMHK (inclusief patiënten met psoriasis of een geschiedenis van PUVA-behandeling).

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. Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, patiënten met juveniele idiopathische artritis alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel-therapie. In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica, kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokken polysaccharidevaccin in week 4. In deze studie waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die Enbrel kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokken polysaccharidevaccin te verhogen, 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 bloeddyscrasieën. Alle patiënten en ouders/verzorgers dienen geadviseerd te worden dat als de patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloeddyscrasieën of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Enbrel gebruiken, zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloeddyscrasieën worden bevestigd, dient het gebruik van Enbrel te worden beëindigd.

Aandoeningen aan het centraal zenuwstelsel (CZS)

Er zijn zelden rapporten geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS in patiënten die behandeld zijn met Enbrel (zie rubriek 4.8). Hoewel er geen klinische studies zijn gedaan naar het effect van Enbrel-therapie in patiënten met multipele sclerose, hebben klinische studies met andere TNF-antagonisten in 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 van het CZS, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben voor het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

Combinatietherapie

In een twee jaar durende gecontroleerde klinische studie 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 studies met alleen Enbrel of alleen methotrexaat. Langetermijnstudies 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) is niet vastgesteld.

Het gebruik van Enbrel in combinatie met andere systemische therapieën of fotherapie 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 postmarketing meldingen geweest van verergeren van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van Enbrel bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervoegd 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 fase II gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie 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-granulomatosis

Een placebo-gecontroleerde studie, 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-granulomatosis. 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-granulomatosis.

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 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij 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 rubriek 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 klinische studie 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.

Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van Enbrel samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen studies van Enbrel bij zwangere vrouwen. Ontwikkelingstoxiciteitstudies 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. Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op fertiliteit en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar. Daarom wordt het gebruik van Enbrel bij zwangere vrouwen niet aanbevolen en dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden geadviseerd niet zwanger te raken gedurende de behandeling met Enbrel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of etanercept in de moedermelk van mensen wordt uitgescheiden. Na subcutane toediening aan zogende ratten, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, overeenkomstig met vele geneesmiddelen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten om óf de borstvoeding te staken óf tijdens de periode van borstvoeding het gebruik van Enbrel te staken.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen bij volwassenen

Enbrel is bestudeerd bij 2680 patiënten met reumatoïde artritis in dubbelblinde en open-labelstudies. Deze studies omvatten twee placebo-gecontroleerde studies (349 patiënten die Enbrel kregen en 152 patiënten die placebo kregen) en twee actief-gecontroleerde studies, één actief-gecontroleerde studie waarin Enbrel met methotrexaat werd vergeleken (415 patiënten die Enbrel kregen en 217 patiënten die methotrexaat kregen) en nog een actief-gecontroleerde studie waarin Enbrel (223 patiënten), methotrexaat (228 patiënten) en Enbrel in combinatie met methotrexaat (231 patiënten) werden vergeleken. De proportie van de patiënten die stopte met de behandeling wegens bijwerkingen was gelijk in zowel de met Enbrel behandelde als de met placebo behandelde groep; in de eerste actief-gecontroleerde studie was de uitval significant hoger bij de methotrexaat behandelde groep (10%) dan bij de Enbrel-groep (5%). In de tweede actief gecontroleerde studie was, na 2 jaar behandelen, de uitval vanwege bijwerkingen vergelijkbaar voor alle drie de behandelingsgroepen, Enbrel (16%), methotrexaat (21%) en Enbrel in combinatie met methotrexaat (17%).

Daarnaast is Enbrel bestudeerd bij 240 patiënten met arthrits psoriatica die meewerkten aan 2 dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies en een open-label verlengingsstudie. Vijfhonderdacht (508) patiënten met spondylitis ankylopoetica werden behandeld met Enbrel in 4 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies. Enbrel is ook bestudeerd bij 1492 patiënten met plaque psoriasis gedurende maximaal 6 maanden in 5 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies.

Tijdens dubbelblinde klinische studies waarin Enbrel vergeleken werd met placebo waren reacties op de plaats van injectie de meest frequente bijwerkingen bij de met Enbrel behandelde patiënten. Onder de patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden in placebo-gecontroleerde studies kwamen ernstige bijwerkingen voor met een frequentie van 4% van 349 patiënten die behandeld werden met Enbrel in vergelijking met 5% van 152 met placebo behandelde patiënten. Tijdens de eerste actief-gecontroleerde studie kwamen ernstige bijwerkingen voor met een frequentie van 6% van 415 patiënten die behandeld werden met Enbrel in vergelijking met 8% van 217 met methotrexaat behandelde patiënten. Tijdens de tweede actief-gecontroleerde studie was het aantal ernstige bijwerkingen na 2 jaar behandelen vergelijkbaar in de drie behandelingsgroepen (Enbrel 16%, methotrexaat 15% en Enbrel in combinatie met methotrexaat 17%). Onder de patiënten met plaque psoriasis die behandeld werden in placebo-gecontroleerde studies, was de frequentie van ernstige bijwerkingen ongeveer 1,4% van 1341 patiënten die met Enbrel behandeld werden vergeleken met 1,4% van 766 met placebo behandelde patiënten.

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven is gebaseerd op ervaring uit klinische studies met volwassenen en op post-marketing ervaring.

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).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

- Zeer vaak: Infecties (waaronder infecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis, cystitis, huidinfecties)*
- Soms: Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, septische artritis, sepsis)*
- Zelden: Tuberculose, opportunistische infecties (inclusief invasieve schimmel, protozoale, bacteriële en atypische mycobacteriële infecties)*

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

- Soms: Trombocytopenie
- Zelden: Anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie*
- Zeer zelden: Aplastische anemie*

Immuunsysteemaandoeningen:

- Vaak: Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), auto-antilichaamvorming*
- Zelden: Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme)
- Niet bekend: Macrofaagactivatiesyndroom*, antineutrofiële cytoplasmatische antilichaampositieve vasculitis

Zenuwstelselaandoeningen:

- Zelden: Epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS wijzend op multipale sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelitis transversa (zie rubriek 4.4)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- Soms: Interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose)

Lever en galaandoeningen:

- Zelden: Verhoogde leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- Vaak: Pruritus
Soms: Non-melanoma huidkankers (zie rubriek 4.4), angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasiforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen)
Zelden: Cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme
Zeer zelden: Toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

- Zelden: Subacute cutane lupus erythematosus, discoïde lupus erythematosus, lupusachtig syndroom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- Zeer vaak: Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*
Vaak: Koorts

Hartaandoeningen:

Er zijn meldingen geweest van verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4).

*zie Aanvullende informatie hieronder.

Aanvullende informatie

Ernstige bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies

Bij patiënten met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis in placebo-gecontroleerde, actief-gecontroleerde en open-labelstudies met Enbrel omvatten de ernstige bijwerkingen die werden gemeld maligniteiten (zie hieronder), astma, infecties (zie hieronder), hartfalen, myocardinfarct, myocardischemie, pijn op de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastrointestinale hemorragie, bursitis, verwardheid, depressie, dyspnoe, abnormale heling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, leukopenie, parese, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, angio-oedeem, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa, intestinale obstructie, eosinofilie, hematurie en sarcoïdose.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Honderdnegenentwintig 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 de 2 jaar durende actief-gecontroleerde studie. 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 studies die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met Enbrel-behandelde patiënten met arthritis psoriatica omvatten. In klinische studies 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-labelstudies van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 non-melanoma huidkankers gemeld.

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

Tijdens de postmarketing periode 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 ziekten 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, te samen 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 studies 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 placebo-gecontroleerd 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, beenulcus, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In de twee jaar durende actief gecontroleerde studie 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 placebo-gecontroleerde studies die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met Enbrel behandelde patiënten ondervonden waren, cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokokkenfasciïtis, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en open-label psoriatische artritis-studies 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 tuberculosis), virussen en fungi. 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, protozoale, bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*), en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische studies, 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 patiënt-jaren. In postmarketing ervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde case reports van opportunistische infecties invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties waren *Pneumocystis* en *Aspergillus*.

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 in patiënten met *Pneumocystis pneumoniae*, 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-double stranded DNA-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radioimmunoanalyse (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). Het deel van de patiënten die behandeld werden met Enbrel dat anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde, was evenveel 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 subacute huidlupus of discoïde lupus.

Pancytopenie en aplastische anemie

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

Interstitiële longaandoening

Er zijn postmarketing meldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), enkele hiervan hadden fatale gevolgen.

Laboratoriumonderzoeken

Op basis van de resultaten van klinische onderzoeken zijn in principe geen speciale laboratoriumonderzoeken nodig als aanvulling op zorgvuldig medisch management en supervisie van patiënten.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

In studies 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 rubriek 4.4 en 4.5).

Bijwerkingen bij kinderen met polyarticulaire 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 mild tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden in poliklinische kinderopvolgingen. Ernstige bijwerkingen die werden

gerapporteerd omvatten varicella met tekenen en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen (zie ook 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door streptokokken groep A, 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 3 maanden van de studie (deel 1 open label). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden open-label extensiotherapie afgerond hadden. De typen en proportie van andere bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan degene die gezien werden in studies met Enbrel bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis, en waren merendeels mild. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden Enbrel kregen vergeleken met de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntenjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntenjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntenjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntenjaar).

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

Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis

In een 48 weken durende studie 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 studies met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

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/m², gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m², twee maal per week toegediend. Een patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken twee maal 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: tumornecrosefactoralfa-(TNF- α -)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 niveaus 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 opgeloste vormen. Van opgeloste 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 studies

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde studies met volwassenen met reumatoïde artritis, één studie bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, één studie met volwassenen met arthritis psoriatica, één studie met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, één studie bij kinderen met plaque psoriasis en 4 studies bij volwassenen met plaque psoriasis.

Volwassen patiënten met reumatoïde artritis

De werkzaamheid van Enbrel werd vastgesteld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie. De studie 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 twee maal 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 geïncorporeerd 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.

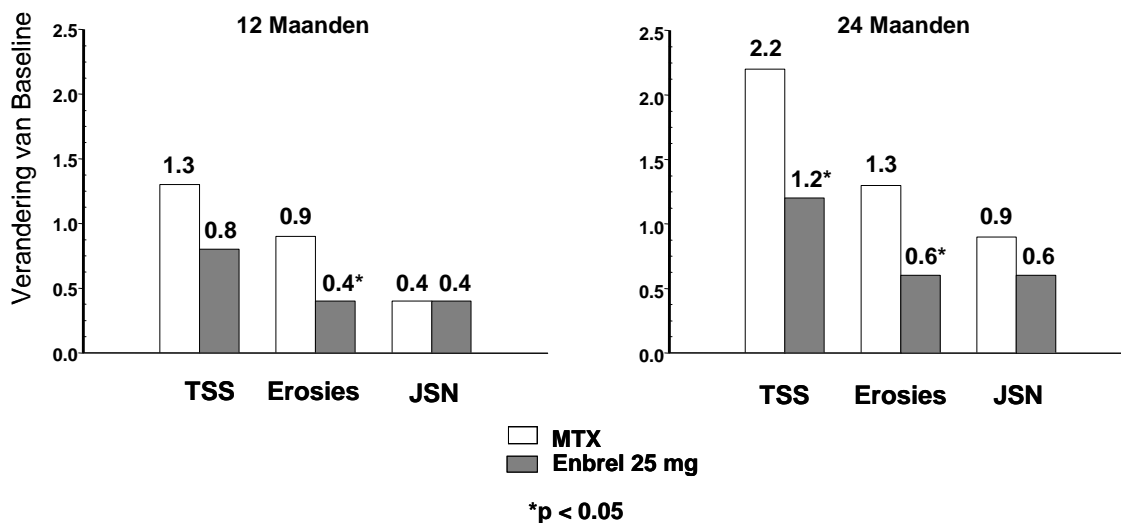
Na het beëindigen van de behandeling met Enbrel kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelstudies bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met Enbrel na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die Enbrel kregen zonder onderbreking van de therapie. In open label verlengde behandelingsstudies waarin patiënten Enbrel kregen toegediend zonder

onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 48 maanden. Ervaringen op langere termijn zijn niet beschikbaar.

De werkzaamheid van Enbrel werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerde actief-gecontroleerde studie 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 twee maal 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 studies 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 deze studie.

In deze studie 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 VERSUS METHOTREXAAT BIJ PATIËNTEN MET RA DIE < 3 JAAR VOORTDUURT



In een andere actief-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met Enbrel alleen (twee maal 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 WERKZAAMHEIDRESULTATEN 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)
ACR Responsen^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Baseline score ^b	5,5	5,7	5,5
Week 52 score ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remissie ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Week 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

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

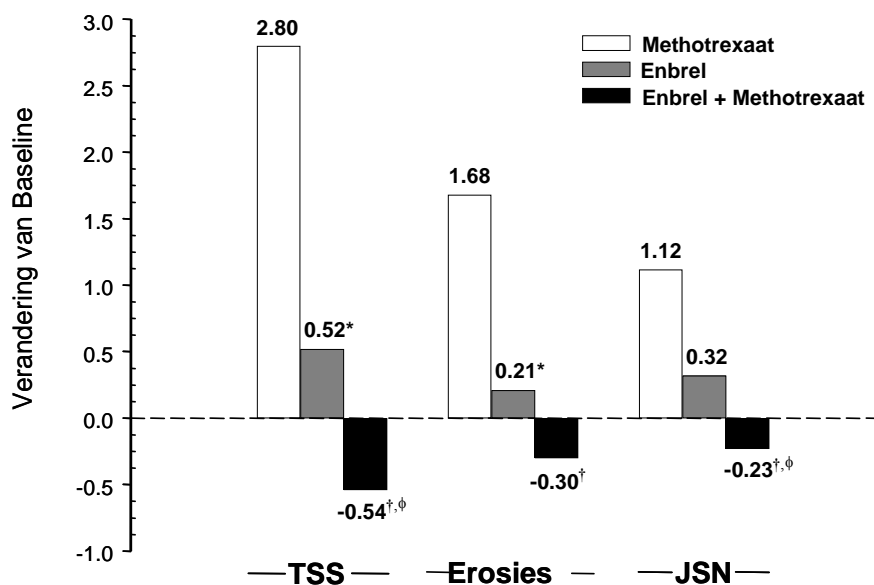
b: Waarden voor Disease Activity Score (DAS) zijn gemiddelden.

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 ϕ = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van Enbrel + methotrexaat vs Enbrel

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

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met de studie 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% and 36%; $p < 0,05$). Het verschil tussen alleen Enbrel en alleen methotrexaat was ook significant ($p < 0,005$). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden therapie in de studie 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) één maal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met 420 patiënten met actieve RA. In deze studie kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen één maal per week 50 mg Enbrel en 153 patiënten kregen twee maal per week 25 mg Enbrel. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee Enbrel-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op tekenen en symptomen van RA; data na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

Kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel zijn vastgesteld in een tweedelige studie met 69 kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen. Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of intolerant voor methotrexaat waren, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van een enkel niet-steroïde 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 toegewezen aan continuering van Enbrel of aan placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opflakking van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de JCA Definition of Improvement (DOI), 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 bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE). Opflakking 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 de studie 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 een opflakking 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 een opflakking ≥ 116 dagen voor patiënten die Enbrel kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons op 90 dagen lieten zien en in deel 2 van de studie werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op Enbrel bleven verder van maand drie tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis om de effecten van doorgaande 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 of om de combinatie van Enbrel met methotrexaat te beoordelen.

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica

De werkzaamheid van Enbrel was vastgesteld in een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) in ten minste één van de volgende vormen: (1) distale interphalangeale (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 ≥ 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 ≥ 2 maanden) konden een stabiele dosis ≤ 25 mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden 2 maal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsstudies bij patiënten met reumatoïde artritis). Aan het eind van de dubbelblinde studie konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn open-label verlengingsstudie 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 DE PLACEBO-GECONTROLEERDE TRIAL**

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

a: 25 mg Enbrel subcutaan 2 maal 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 methotrexaat therapie. 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 de arthritis psoriatica-studie 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 de studie die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS verandering ≤ 0,5) na 12 maanden groter in de Enbrel-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk, p ≤ 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 OP JAARBASIS TEN OPZICHTE VAN HET
UITGANGSPUNT IN TOTAL SHARP SCORE**

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

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 psoriatica artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

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

Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica

De werkzaamheid van Enbrel bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde studies die de toediening van twee maal 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 studies (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 ≥ 30 voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van ≥ 30 voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: globale 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 geïncludeerd in de studie. Doses van 25 mg Enbrel (gebaseerd op dosisbepalingsstudies 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 (globale 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 50% verbetering en een 70% verbetering. 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 PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE		
	Percentage van Patiënten	
Spondylitis Ankylopoetica Respons	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 weken	22	46 ^a
3 maanden	27	60 ^a
6 maanden	23	58 ^a
ASAS 50		
2 weken	7	24 ^a
3 maanden	13	45 ^a
6 maanden	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 weken	2	12 ^b
3 maanden	7	29 ^b
6 maanden	5	28 ^b
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 van therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

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

In een vierde studie werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg Enbrel (twee 25 mg SC injecties) één maal per week toegediend versus 25 mg Enbrel twee maal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het één maal per week 50 mg doseringsregime en het twee maal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

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 tenminste 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 studies 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, placebo-gecontroleerde studies. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de studies was de proportie van de patiënten per behandelgroep dat PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de Psoriasis Area and Severity Index score vanaf de basis) na 12 weken.

Studie 1 was een fase-2-studie bij patiënten ≥ 18 jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar $\geq 10\%$ van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen twee maal per week een dosis van 25 mg Enbrel (n=57) of placebo (n=55) gedurende 24 weken.

Studie 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in studie 1 met de toevoeging van een minimale Psoriasis Area and Severity Index (PASI) van 10 bij de screening. Enbrel werd toegediend in doses van één maal per week 25 mg, twee maal per week 25 mg of twee maal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde Enbrel-doseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebo-groep een geblindeerde behandeling met Enbrel (25 mg twee maal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarmee zij oorspronkelijk toevallig toebedeeld waren.

Studie 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als studie 2. Patiënten in deze studie kregen een dosis van 25 mg of 50 mg Enbrel, of placebo twee maal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label twee maal per week 25 mg Enbrel voor nog eens 24 weken.

Studie 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als studies 2 en 3. Patiënten in deze studie kregen een dosis van 50 mg Enbrel of placebo één maal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten open-label 50 mg Enbrel één maal per week gedurende 12 additionele weken.

Bij studie 1 bereikte 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 studie 2,3 en 4 staan hieronder vermeld.

RESPONSEN VAN PATIËNTEN MET PSORIASIS IN STUDIES 2, 3 EN 4

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2x/week n = 162 wk 12	50 mg 2x/week n = 162 wk 24 ^a	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 ^a			
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 ^b , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

g. Er zijn in studies 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt na 24 weken omdat de oorspronkelijke placebo groep vanaf week 13 tot week 24 25 mg Enbrel 2x/week of 50 mg één maal 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.

Studie 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 gemiddelde tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden. Er werden geen plotseling opflakkeren van de ziekte en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs om een goed effect van Enbrel te ondersteunen van herbehandeling met Enbrel van patiënten met initiële respons op de behandeling.

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

In studie 4 bereikte in de met Enbrel behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 na 12 weken (38%) vergeleken met de placebo-groep (2%) ($p < 0.0001$). Voor patiënten die gedurende de hele studie 50 mg één maal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 na 24 weken.

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

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.

Kinderen met plaque psoriasis

De werkzaamheid van Enbrel werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie 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 hebben op \geq 10% van het BSA, en PASI \geq 12). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een geschiedenis 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 één maal per week gedurende 12 weken. Na 12 weken hadden meer patiënten die toevallig in de Enbrel-groep waren ingedeeld een positieve werkzaamheidsrespons (dzw. PASI 75) dan degenen die toevallig in de placebo-groep waren ingedeeld.

Plaque Psoriasis bij Kinderen Uitkomsten na 12 Weken

	Enbrel 0.8 mg/kg Eén maal per week (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) ^a	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 één maal per week 0,8 mg/kg Enbrel (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen

gedurende de open-label periode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde terugtrekkingsperiode hadden significant meer patiënten die toevallig opnieuw waren ingedeeld in de placebo-groep een terugval (verlies van PASI 75 respons) vergeleken met patiënten die toevallig opnieuw waren ingedeeld in de Enbrel-groep. Bij continuerende behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Antilichamen tegen Enbrel

In het serum van 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 antilichamenvorming 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, 2,0% van de personen met spondylitis ankylopoetica, 7% van de personen met psoriasis, 9.7% van de kinderen met psoriasis, en 3% van de personen met juveniele idiopathische artritis.

Zoals verwacht, neemt, in langetermijnonderzoeken (tot 3,5 jaar), het aandeel van personen dat antilichamen tegen etanercept ontwikkelden met de tijd toe. Echter, vanwege hun voorbijgaande aard was de incidentie van antilichamen die bij elke meting werd bepaald 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 ELISA-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

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 steady-state-concentraties 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 $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$. Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

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. 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.

Gemiddelde steady-state serumconcentratie profielen bij RA-patiënten, die behandeld waren met respectievelijk één maal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. twee maal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren 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 mgh/l vs. 316 mgh/l). In een open-label, enkele dosis, tweevoudige behandeling, cross-overonderzoek met gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als een enkele 50 mg/ml injectie, bio-equivalent is aan twee gelijktijdig gegeven injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de steady state AUC's 466 µg*uur/ml en 474 µg*uur/ml voor respectievelijk 50 mg Enbrel één maal per week (N= 154) en 25 mg twee maal per week (N = 148).

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 acute nier- of leverstoornissen. Bij nier- of leverstoornissen hoeft de dosis niet te worden gewijzigd. Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

Methotrexaat heeft geen invloed op de farmacokinetiek van etanercept. Het effect van Enbrel op de humane farmacokinetiek van methotrexaat is niet onderzocht.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

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.

Kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

In een studie naar juveniele polyarticulaire 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) serumniveaus zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere niveaus zullen hebben.

Kinderen 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 één maal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde steady state dalconcentraties 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 twee maal 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 twee maal per week.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische studies 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* studies. Carcinogeniciteitsstudies en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met Enbrel vanwege van 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, twee maal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering (15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde serumgeneesmiddelconcentraties die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosis 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

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuiten in de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Spuit van kleurloos glas (type-I-glas) met roestvrijstalen naald, rubberen naalddopje en plastic zuiger. Dozen bevatten 4, 8 of 24 voorgevulde spuiten met Enbrel en 8, 16 of 48 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

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik en verwerking

Voor injectie moet men de Enbrel voorgevulde spuit voor éénmalig 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 en kleurloos of lichtgeel te zijn en praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

Uitgebreide instructies voor toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, "Instructies voor het bereiden en het toedienen van een Enbrel-injectie".

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/126/013

EU/1/99/126/014

EU/1/99/126/015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 3 februari 2000

Datum van laatste hernieuwing: 3 februari 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>