



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

Etanercept ist ein menschliches Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Liganandenbindungsdomäne des menschlichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des menschlichen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt 1,7 × 10⁶ Einheiten/mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos oder blassgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden.

Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit

polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.

Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)

Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Plaque-Psoriasis

Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Enbrel sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der Plaque-Psoriasis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. Enbrel-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Der Enbrel-Fertigpen ist in einer Stärke von 50 mg erhältlich. Weitere Darreichungsformen von Enbrel sind in den Stärken 10 mg, 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel. Alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg Enbrel, einmal wöchentlich gegeben, sicher und wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel oder einmal wöchentlich 50 mg Enbrel.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Enbrel-Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Die Behandlung mit Enbrel sollte bis zum Erreichen der Remission für bis zu 24 Wochen fortgesetzt werden. Für einige erwachsene Patienten kann eine Fortführung der Therapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel indiziert ist, sollte dieselbe Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg betragen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung sowie die Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Enbrel-Dosierung basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Patienten mit einem Gewicht unter 62,5 kg sollten die genaue Dosis von Enbrel 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen auf einer mg/kg-Basis erhalten (Dosierung bei den spezifischen Indikationen siehe unten). Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg) betragen.

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis keine geeignete Anwendung von Enbrel.

Art der Anwendung

Enbrel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Gebrauch des MYCLIC Fertigpens zur Injektion von Enbrel“, gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Sepsis oder Risiko einer Sepsis.

Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit Enbrel auf Infektionen hin untersucht werden, wobei die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Etanercept mit ca. 70 Stunden (von 7 bis 300 Stunden) zu berücksichtigen ist.

Unter Anwendung von Enbrel wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mycobakte-

rien, Pilze und Viren verursacht. In einigen Fällen, insbesondere bei Pilz- und anderen opportunistischen Infektionen, wurde die Infektion nicht erkannt. Dies führte zu einer Verzögerung einer geeigneten Behandlung und manchmal zum Tod. Bei der Untersuchung auf Infektionen sollte das Risiko für Patienten hinsichtlich relevanter opportunistischer Infektionen (z. B. Exposition gegenüber endemischen Mykosen) in Betracht gezogen werden.

Patienten, die während der Enbrel-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von Enbrel sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enbrel bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von Enbrel bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit Begleiterkrankungen, die Infektionen begünstigen können, wie z. B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes, in Betracht ziehen.

Tuberkulose

Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonärer Tuberkulose beobachtet.

Vor Beginn einer Behandlung mit Enbrel müssen alle Patienten sowohl auf eine aktive, als auch auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine eingehende Anamnese bezüglich einer Tuberkuloseerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulose-Kontakten und einer früheren bzw. derzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva einschließen. Bei allen Patienten sollten entsprechende Voruntersuchungen, wie Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests im Patientenpass zu dokumentieren. Verordnende Ärzte sollen die Risiken falsch-negativer Ergebnisse der Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, berücksichtigen.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf eine Enbrel-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von Enbrel entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Enbrel-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Enbrel-Therapie Symptome auftreten, die auf eine Tuberkulose hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur).

Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) wurde von Patienten berichtet, die

chronische Träger dieses Virus sind und TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, erhalten haben. Patienten, bei denen ein besonderes Risiko einer HBV-Infektion besteht, sollten vor Einleiten einer Enbrel-Therapie auf Krankheitszeichen einer stattgefundenen HBV-Infektion hin evaluiert werden. Vorsicht ist geboten, wenn Enbrel bei HBV-Überträgern angewendet wird. In diesem Fall sollten die Patienten auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden und, falls nötig, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurde von einer Verschlechterung der Hepatitis C berichtet. Bei Patienten mit einer Hepatitis C in der Anamnese muss Enbrel mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von Enbrel und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit Enbrel allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von Enbrel und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und Enbrel zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Reaktionen

Unter der Anwendung von Enbrel wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Urtikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Beim Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Enbrel-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die Kanülenkappe des Fertigpens enthält Latex (Trockenkauschuk), der Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen kann, wenn Enbrel von Personen mit bekannter oder möglicher Latex-Überempfindlichkeit gehandhabt oder bei diesen angewendet wird.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, die Wirts-Abwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Immunreaktionen verändert. In einer Studie mit 49 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Enbrel behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Spätreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulin-Spiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

Zwei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizellen-Infektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne

Spätfolgen abheilen. Patienten mit einer signifikanten Varizella-Viren-Exposition sollten die Enbrel-Behandlung vorübergehend unterbrechen, und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enbrel bei Patienten mit Immunsuppression wurden bisher nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumore und hämatopoetische maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs)

In der Zeit nach Markteinführung wurden Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Innerhalb kontrollierter Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und die Nachverfolgungsperiode von Placebo-Patienten war kürzer als die von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und langjährig bestehender hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht.

Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder anderen hämatopoetischen malignen Erkrankungen oder soliden Tumoren bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese eine Therapie mit TNF-Antagonisten in Erwägung gezogen wird. Ebenso ist eine Weiterbehandlung bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln, mit Vorsicht abzuwägen.

Nach Markteinführung wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu einem Alter von 22 Jahren), die mit TNF-Antagonisten (Initiierung der Therapie ≤ 18 Jahre), einschließlich Enbrel, behandelt wurden, maligne Erkrankungen gemeldet, davon einige mit tödlichem Ausgang. Etwa die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die übrigen Fälle repräsentierten ein Spektrum an unterschiedlichen malignen Erkrankungen und schlossen seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit einer Immunsuppression einhergehen, ein. Ein Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Kindern und Jugendlichen kann nicht ausgeschlossen werden.

Hautkrebs

Bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurde seit Markteinführung sehr selten über Fälle von Merkelzell-Karzinomen berichtet. Für alle Pa-



tienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergaben mehr Fälle von NMSC bei mit Enbrel behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Enbrel verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit Enbrel behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die Enbrel erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein Enbrel erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die entsprechende klinische Signifikanz hierzu ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit Enbrel kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenien und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämien berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte Enbrel mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten und Eltern/Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort ihren Arzt aufsuchen sollten, wenn beim Patienten während der Enbrel-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend eindringlich untersucht werden, einschließlich des kompletten Blutbildes; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist Enbrel abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit Enbrel behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es sehr selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit Enbrel an Patienten mit multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsakti-

vität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder jüngst neu aufgetretener Entmarkungskrankheit oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Entmarkungskrankheit besteht, sollte Enbrel daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer kontrollierten klinischen Studie von zwei Jahren Dauer bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergaben sich bei der Kombination von Enbrel und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von Enbrel, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen Enbrel und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren. Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von Enbrel bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von Enbrel in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte Enbrel bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anwenden. Berichte nach Markteinführung zeigten bei mit Enbrel behandelten Patienten eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Zwei groß angelegte klinische Studien, welche die Anwendung von Enbrel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bewerten sollten, wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei mit Enbrel behandelten Patienten hin.

Alkohol-Hepatitis

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder Enbrel oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkohol-Hepatitis erhielten, war Enbrel nicht wirksam, wobei die Sterblichkeitsrate bei mit Enbrel behandelten Patienten nach 6 Monaten signifikant höher war. Folglich darf Enbrel nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkohol-Hepatitis angewendet werden. Ärzte sollten Enbrel mit Vorsicht bei Patienten anwenden, die auch an mittelschwerer bis schwerer Alkohol-Hepatitis leiden.

Wegener'sche Granulomatose

Die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung mit 89 erwachsenen Pa-

tienten, die zusätzlich zu ihrer laufenden Standardtherapie (einschließlich Cyclophosphamid oder Methotrexat und Glukokortikoiden) für die mediane Dauer von 25 Monaten mit Enbrel behandelt wurden, zeigten nicht, dass Enbrel eine wirksame Behandlungsoption der Wegener'schen Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit Enbrel behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Enbrel wird zur Behandlung der Wegener'schen Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetes-Behandlung

Nach Einleitung einer Enbrel-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetes-Behandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion der Anti-Diabetes-Medikation erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In den Phase 3-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei Enbrel-Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Infektionen beobachtet. Trotzdem ist Vorsicht bei der Behandlung älterer Patienten geboten, und es sollte besonders auf das Auftreten von Infektionen geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der Enbrel-Behandlung alle nach geltenden Immunisierungs-Richtlinien notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD) bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Bei mit Enbrel behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über IBD (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und Enbrel behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit Enbrel oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten) eine höhere Anzahl schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Außerdem wurde in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit Enbrel und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit Enbrel allein behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von Enbrel und Anakinra kei-

nen zusätzlichen klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und Enbrel zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit Sulfasalazin

In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich Enbrel. Im Vergleich zu den nur mit Enbrel bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen entwickelten die Patienten in der Kombinationsgruppe im Durchschnitt einen statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin in Betracht ziehen.

Keine Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Enbrel und Glukokortikoiden, Salicylaten (Ausnahme Sulfasalazin), nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Digoxin oder Warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Enbrel-Behandlung und für drei Wochen nach Beendigung der Therapie eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Entwicklungs-Toxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Es wurden keine Studien mit Enbrel an schwangeren Frauen durchgeführt. Daher wird Enbrel während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etanercept in die Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Da Immunglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Enbrel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutung an der Einstichstelle), Infektionen (wie Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Blasenentzündungen und Hautinfektionen), allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern, Juckreiz und Fieber.

Außerdem wurden für Enbrel schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie Enbrel, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen weniger als 1 von 100 mit Enbrel behandelten Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbedrohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne Erkrankungen unter der Anwendung von Enbrel berichtet, einschließlich Brust-, Lungen-, Haut- und Lymphdrüsen(Lymphom)-krebs.

Ferner wurden schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen berichtet. Diese schließen seltene Fälle von Panzytopenie und sehr seltene Fälle von aplastischer Anämie ein. Bei der Anwendung von Enbrel wurden selten zentrale und sehr selten periphere demyelinisierende Ereignisse beobachtet. Es gab seltene Fälle von Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Vaskulitis.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥ 1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

- Sehr häufig: Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektionen)*
- Gelegentlich: Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Erysipel, septische Arthritis, Sepsis)*
- Selten: Tuberkulose, opportunistische Infektionen (einschließ-

lich invasive Pilz-, Protozoen-, Bakterien- und atypische Mycobakterien-Infektionen)*

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

- Gelegentlich: Nicht-melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)
- Selten: Lymphom, Melanom (siehe Abschnitt 4.4)
- Nicht bekannt: Leukämie, Merkelzell-Karzinom (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

- Gelegentlich: Thrombozytopenie
- Selten: Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie*
- Sehr selten: Aplastische Anämie*

Erkrankungen des Immunsystems:

- Häufig: Allergische Reaktionen (siehe *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*), Bildung von Autoantikörpern*
- Gelegentlich: Systemische Vaskulitis (einschließlich Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische-Antikörper-positive Vaskulitis)
- Selten: Schwere allergische/anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmus), Sarkoidose
- Nicht bekannt: Makrophagen-Aktivierungssyndrom*

Erkrankungen des Nervensystems:

- Selten: Anfälle, entmyelinisierende Ereignisse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Sehr selten: Periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen:

- Gelegentlich: Uveitis

Herzkrankungen:

- Selten: Verschlechterung von Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

- Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*

Leber- und Gallenerkrankungen:

- Selten: Erhöhte Leberenzyme, autoimmune Hepatitis



Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

- Häufig: Pruritus
Gelegentlich: Angioödem, Urtikaria, Hautausschlag, psoriasisartiger Hautausschlag, Psoriasis (einschließlich Erstmanifestationen oder Verschlechterung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen)
Selten: Kutane Vaskulitis (einschließlich leukozytoklastische Vaskulitis), Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

- Selten: Subakuter kutaner Lupus erythematodes, diskoider Lupus erythematodes, Lupus-ähnliches Syndrom

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

- Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*
Häufig: Fieber

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit Enbrel behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der zweijährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie mit Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten hundertneundzwanzig (129) neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten waren den zu erwartenden Raten und Inzidenzen für die untersuchte Population ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Prüfungen über einen Zeitraum von etwa 2 Jahren bei 240 mit Enbrel behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Prüfungen, die in einem Zeitraum von mehr als 2 Jahren mit 351 an Morbus Bechterew erkrankten und mit Enbrel behandelten Patienten durchgeführt worden sind, wurden 6 maligne Erkrankungen gemeldet. In doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren traten in einer Gruppe von 2.711 mit Enbrel behandelten Plaque-Psoriasis-Patienten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs auf.

In klinischen Prüfungen wurden in einer Gruppe von 7.416 an rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis erkrankten und mit Enbrel behandelten Patienten 18 Lymphome gemeldet.

Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom so-

wie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit Enbrel behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der Enbrel-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z. B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 13,6 % der mit Enbrel behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

In Placebo-kontrollierten Studien wurde keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotika-Gabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,3 % der mit Enbrel über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis auf. Diese Infektionen umfassten Abszess (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Erysipel, Cholezystitis, Diarrhöe, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Peritonitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion. In der zweijährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit Enbrel als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Raten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen vergleichbar. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von Enbrel und Methotrexat mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In Placebo-kontrollierten Studien mit einer Dauer von bis zu 24 Wochen gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit Enbrel und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit Enbrel behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen wie Erysipel, Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Fasziitis, Myo-

sitis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis berichtete ein Patient von einer schwerwiegenden Infektion (Pneumonie).

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von Enbrel berichtet; bei den berichteten Krankheitserregern handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der Enbrel-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z. B. Diabetes, Stauungsherzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschiechte) (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit Enbrel kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit Enbrel wurden opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien- (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und atypischer Mycobakterien-Infektionen, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15.402 mit Enbrel in klinischen Prüfungen behandelten Patienten betrug die Inzidenz aller opportunistischen Infektionen 0,09 %. Die expositionsbereinigte Rate betrug 0,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Nach Markteinführung waren etwa die Hälfte aller weltweit gemeldeten Fälle von opportunistischen Infektionen invasive Pilzinfektionen. Die am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen waren *Pneumocystis*- und *Aspergillus*-Infektionen. Bei den Patienten, die opportunistische Infektionen entwickelten, waren invasive Pilzinfektionen für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Mehrzahl der Berichte mit tödlichem Ausgang stammten von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf die Entwicklung von Autoantikörpern untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1 : 40$) bei den mit Enbrel behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Antikörpern gegen die doppelsträngige DNA mit Hilfe des Radioimmunoassays (15 % der mit Enbrel behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und mit dem *Crithidia lucillae*-Assay (3 % der Enbrel-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Die Entwicklung von Antikardiolipinantikörpern war in der Enbrel-Gruppe ähnlich erhöht wie in der Placebo-Gruppe. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Enbrel auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten, einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten, berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen

Syndrom oder Hautausschlägen entwickeln; dieses war aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie vereinbar mit subakutem kutanem Lupus oder diskoidem Lupus.

Panzytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

Seit Markteinführung traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose) auf, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten gleichzeitig mit Enbrel und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit Enbrel allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten < 1000/mm³). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich ein Erysipel, das sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis
In einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis, waren die berichteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich, die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

Bei mit Enbrel behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über chronisch entzündliche Darmerkrankungen nach Markteinführung, einschließlich einer sehr geringen Anzahl an Fällen mit einer positiven Re-Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine Dosis-begrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m². Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg Enbrel subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für Enbrel ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit

Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-Rezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind pro-inflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächen-Rezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in Membran-gebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimer vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimer, lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin Fc-Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer verlängerten Serum-Halbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch pro-inflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen verändern, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder gesteuert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus vier randomisierten, kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Morbus Bechterew, vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis und einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg Enbrel oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinander folgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten bei den mit Enbrel behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: Enbrel 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: Enbrel 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; p < 0,01 Enbrel gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für ACR 20- als auch für ACR 50-Ansprechraten).

Etwa 15 % der mit Enbrel behandelten Patienten erzielten eine Ansprechrate von ACR 70 in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit Enbrel behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einem klinischen Ansprechen. Es wurde beobachtet, dass das Ansprechen von der verabreichten Dosis abhing; Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. Enbrel war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltenen Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus (Health Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u.a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate ausgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

Nach Absetzen von Enbrel traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb eines Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der Enbrel-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit Enbrel behandelt wurden. Bei den in offener Folgetherapie ohne Unterbrechung mit Enbrel behandelten Patienten wurde bis zu 48 Monate andauerndes Ansprechen beobachtet; Erfahrungen über einen längeren Zeitraum sind nicht vorhanden.

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, Wirkstoff-kontrollierten Studie mit verblindeter radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider



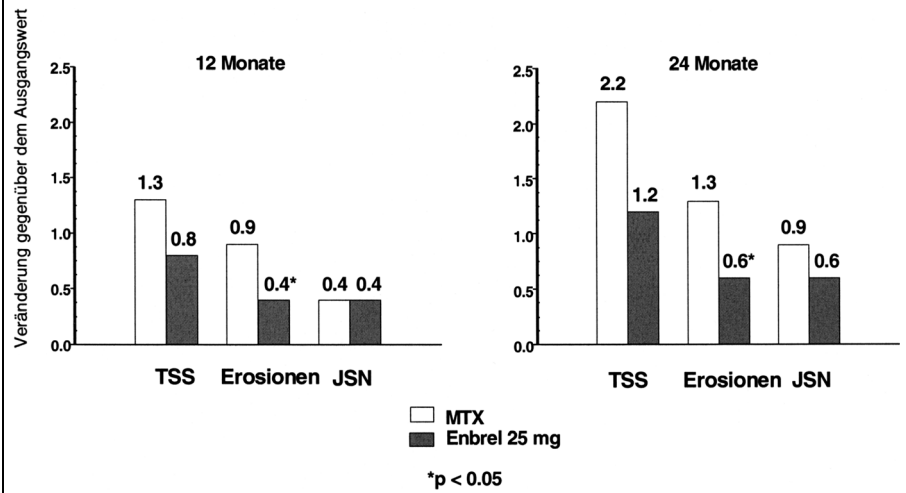
der Arthritis (<3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosierungen von 10 bzw. 25 mg Enbrel wurden für bis zu 24 Monate zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für bis zu 24 Monate beibehalten. Die mit 25 mg Enbrel erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielten bis zu 24 Monate an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittelmäßig eingeschränkt, mit einem mittleren HAQ Score von 1,4–1,5. Die Behandlung mit 25 mg Enbrel führte nach 12 Monaten zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten etwa 44 % der Patienten einen Wert im Normbereich (HAQ Score <0,5). Dieser Erfolg hielt auch im zweiten Studienjahr an.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur radiologisch beurteilt und als Änderung des Total Sharp Score (TSS) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint Space Narrowing (JSN) score)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg Enbrel durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25 mg-Dosis. Enbrel 25 mg war hinsichtlich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede hinsichtlich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und Enbrel 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der oben stehenden Grafik dargestellt.

In einer weiteren Wirkstoff-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Enbrel als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, Dosis im Median 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gestartete Kombinationstherapie von Enbrel und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Dauer (Median 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufrieden stellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat zeigten bedeutend bessere ACR 20-, ACR 50-, ACR 70-Ansprechraten und eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten einer der einzelnen Therapiegruppen (Ergebnisse siehe Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat gegenüber einer Mo-

Radiologische Progression: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von <3-jähriger Erkrankungsdauer



notherapie mit Enbrel oder Methotrexat beobachtet.

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der Enbrel-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe Grafik auf Seite 8).

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile der Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Enbrel oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit Enbrel im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat beobachtet.

In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung ≤0,5) nach 24 Monaten in den mit Enbrel in Kombina-

tion mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit Enbrel oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 50 % bzw. 36 %; p <0,05), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit Enbrel oder Methotrexat war ebenfalls signifikant (p <0,05). Bei Patienten, die die gesamte Therapie von 24 Monaten absolvierten, lagen die Nicht-Progressionsraten bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg Enbrel (zwei s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 420 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg Enbrel sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für Enbrel waren in der achten Woche bezüglich des Effektes auf Krankheitszeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar.

Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat vs. Enbrel in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer

Endpunkt	Methotrexat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Methotrexat (n=231)
ACR-Ansprechen^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			
Ausgangswert ^b	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†Φ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†Φ}
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8 ^{†Φ}

a: Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

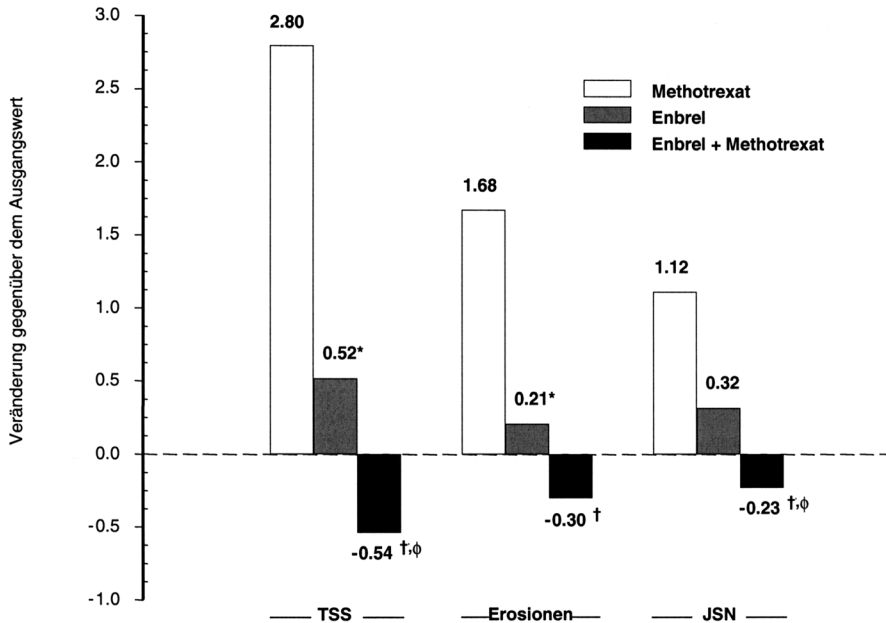
b: Werte für DAS sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS <1,6

Paarweiser Vergleich der p-Werte: †=p<0,05 für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Methotrexat und Φ=p<0,05 für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Enbrel



Radiologische Progression: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat vs. Enbrel in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer (12-Monats-Ergebnisse)



Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = $p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat, † = $p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Methotrexat und Φ = $p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Enbrel

Die Daten der sechzehnten Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime. Eine einzige Injektion mit 50 mg Enbrel pro ml war bioäquivalent zu zwei Simultan-Injektionen mit je 25 mg Enbrel pro ml.

Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. Die Patienten waren im Alter von 18 bis 70 Jahren und hatten eine aktive Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckempfindliche Gelenke) in mindestens einer der folgenden Verlaufsformen: (1) Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP); (2) polyartikuläre Arthritis (Fehlen von Rheumaknoten und Vorliegen einer Psoriasis); (3) Arthritis mutilans; (4) asymmetrische Psoriasis-Arthritis oder (5) Spondylitis-ähnliche Ankylose. Die Patienten hatten auch Psoriasis (Plaquetyp), bei der die charakteristische Zielläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nicht-steroidalen Antirheumatika (86%), Basistherapeutika (80%) und Kortikosteroiden (24%) behandelt worden. Die Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt wurden (konstante Dosis für ≥ 2 Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von ≤ 25 mg Methotrexat/Woche fortsetzen. Etanercept in einer Dosierung von 25 mg (basierend auf Dosierungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurden für die Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Am Ende der doppelblinden Studie konnten die Patienten an einer offenen Lang-

zeit-Anschlussstudie mit einer Gesamtlaufrzeit von bis zu 2 Jahren teilnehmen.

Das klinische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Patienten, die eine Ansprechrate von ACR 20, 50 oder 70 erreichten, und als Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Psoriasis-Arthritis-Ansprechkriterien (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) ausgedrückt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Ansprechen der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Placebo-kontrollierten Studien

	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Monat 3	15	59 ^b
Monat 6	13	50 ^b
ACR 50		
Monat 3	4	38 ^b
Monat 6	4	37 ^b
ACR 70		
Monat 3	0	11 ^b
Monat 6	1	9 ^c
PsARC		
Monat 3	31	72 ^b
Monat 6	23	70 ^b

- a: 25 mg Etanercept subkutan zweimal wöchentlich
- b: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo
- c: $p < 0,01$, Enbrel vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit Enbrel behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. Enbrel war signifikant besser als Placebo bei allen Parametern der Krankheitsaktivität ($p < 0,001$). Die Ansprechraten mit und ohne Methotrexat als Begleitmedikation waren miteinander vergleichbar. Die Lebensqualität der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde zu jedem Zeitpunkt mit Hilfe der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit Enbrel behandelten Patienten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Besserung der Parameter zu physischen Einschränkungen ($p < 0,001$).

In der Studie zur Psoriasis-Arthritis wurden radiologische Veränderungen bewertet. Röntgenbilder von Händen und Handgelenken wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Der modifizierte TSS nach 12 Monaten wird in der unten aufgeführten Tabelle dargestellt. In einer Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Veränderung $\leq 0,5$) nach 12 Monaten in der Enbrel-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73% vs. 47% bzw. $p \leq 0,001$) größer war. Die Auswirkung von Enbrel auf die radiologische Progression blieb bei Patienten, die die Therapie während des zweiten Jahres aufrechterhielten, weiterhin bestehen. Die Verlangsamung der peripheren Gelenkschäden wurde bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Gelenkbeteiligung beobachtet.

Mittlere (SE) jährliche Abweichung des Total Sharp Score vom Ausgangswert

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

SE – Standard Error = Standardfehler
a. $p = 0,0001$

Die Enbrel-Behandlung führte zu einer Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit während der doppelblinden Phase, die während des längeren Behandlungszeitraums von bis zu 2 Jahren anhielt.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege der Wirksamkeit von Enbrel bei Patienten mit einer dem Morbus Bechterew ähnlichen Verlaufsform der Psoriasis-Arthritis und bei Patienten mit der Verlaufsform Arthritis mutilans.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden keine Studien mit einem Dosierungsschema von einmal wöchentlich 50 mg Enbrel durchgeführt. Die Bewertung der Wirksamkeit für das Dosierungsschema der einmal wöchentlichen Gabe bei diesen Patienten basiert auf Daten aus der Studie bei Patienten mit Morbus Bechterew.



Erwachsene Patienten mit Morbus Bechterew

Die Wirksamkeit von Enbrel bei Morbus Bechterew wurde in drei randomisierten, doppelblinden, Studien untersucht, bei denen die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Enbrel vs. Placebo verglichen wurde. Von den insgesamt 401 eingeschlossenen Patienten wurden 203 mit Enbrel behandelt. Die umfangreichste Studie schloss Patienten (n = 277) im Alter von 18 bis 70 Jahren mit aktivem Morbus Bechterew ein. Der aktive Morbus Bechterew war definiert durch jeweils ≥ 30 Punkte auf den visuellen Analogskalen (VAS) für die jeweils durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert ≥ 30 bei mindestens 2 der folgenden 3 Parameter: globale Einschätzung durch den Patienten, durchschnittliche VAS-Werte für nächtliche und allgemeine Rückenschmerzen, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nicht-steroidale Antirheumatika oder Kortikosteroide eingestellt waren, konnten diese Behandlung in unveränderter Dosierung fortführen. Patienten mit vollständiger Wirbelsäulenankylose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Für die Dauer von 6 Monaten wurde 138 Patienten Enbrel in einer Dosierung von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Die primäre Messung der Wirksamkeit bestand in einer mindestens 20%igen Verbesserung von mindestens drei der vier „Assessment in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“ (ASAS 20) (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlimmerung im übrigen Bereich. Für die ASAS 50- und ASAS 70-Ansprechraten wurden dieselben Kriterien mit einer mindestens 50%igen beziehungsweise 70%igen Verbesserung gewählt.

Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit Enbrel im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der ASAS 20-, ASAS 50- und ASAS 70-Kriterien.

Ansprechen bei Patienten mit Morbus Bechterew in einer Placebo-kontrollierten Studie

Ansprechen des Morbus Bechterew	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 Wochen	22	46 ^a
3 Monate	27	60 ^a
6 Monate	23	58 ^a
ASAS 50		
2 Wochen	7	24 ^a
3 Monate	13	45 ^a
6 Monate	10	42 ^a

Ansprechen des Morbus Bechterew	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 70		
2 Wochen	2	12 ^b
3 Monate	7	29 ^b
6 Monate	5	28 ^b

a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo

Bei den mit Enbrel behandelten Patienten mit Morbus Bechterew traten die klinischen Ansprechraten zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieben während der 6-monatigen Therapie gleich. Diese Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite eine Begleitbehandlung erhielten.

In zwei weniger umfangreichen, klinischen Morbus Bechterew-Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In einer vierten doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden bei 356 Patienten mit aktivem Morbus Bechterew die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg Enbrel (zwei subkutane Injektionen zu je 25 mg) gegenüber der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Enbrel untersucht. Dabei waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg und der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Enbrel ähnlich.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis

Enbrel wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Bevölkerung, die „nicht angesprochen haben“, sind definiert durch ein unzureichendes Ansprechen (PASI < 50 oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei mussten die Patienten für eine ausreichend lange Dauer adäquat dosiert sein, um ein Ansprechen auf mindestens jede der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von Enbrel im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde im Rahmen von Studien, die Enbrel konkret mit anderen systemischen Therapien verglichen, nicht untersucht. Stattdessen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Enbrel in vier randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d.h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-2-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch

stabilen Plaque-Psoriasis, von der $\geq 10\%$ der Körperoberfläche betroffen war. Einhundertundzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal in der Woche eine Enbrel-Dosis von 25 mg (n = 57) oder zweimal in der Woche Placebo (n = 55) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 652 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. Enbrel wurde in Dosierungen von einmal bzw. zweimal 25 mg in der Woche oder zweimal 50 mg in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinander folgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblind-Phase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei Enbrel-Dosierungen. Nach zwölf Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem Enbrel (zweimal 25 mg in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzten die Behandlung bis Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg Enbrel bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel für weitere 24 Wochen.

In Studie 4 wurden 142 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studien 2 und 3 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von einmal 50 mg Enbrel bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg Enbrel für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit Enbrel behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI 75-Ansprechraten (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit Enbrel behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2, 3 und 4 sind in der Tabelle auf Seite 10 aufgeführt.

Bei den Patienten mit Plaque Psoriasis, die Enbrel erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraten, die während der 24-wöchigen Behandlung aufrecht erhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetz-Zeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einem PASI-Ansprechen von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds (PASI $\geq 150\%$ des Ausgangswertes) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verschlechterung um mindestens die



Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis in Studie 2, 3 und 4

	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Enbrel		Enbrel		Placebo	Enbrel		Placebo	Enbrel	
		25 mg 2 x /W	50 mg 2 x /W	25 mg 2 x /W	50 mg 2 x /W		25 mg 2 x /W	50 mg 2 x /W		50 mg 1 x /W	50 mg 1 x /W
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
Ansprechen (%)	Woche 12	Woche 12	Woche 24 ^a	Woche 12	Woche 24 ^a	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 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 , befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p ≤ 0,0001 im Vergleich zu Placebo

- a. In den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 Enbrel in einer Dosierung von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte.
- b. Dermatologist Static Global Assessment. Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.

Hälfte des Wertes, der zwischen Baseline und Woche 24 erreicht worden war) beobachtet. Während des Absetz-Zeitraums kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung vergingen median 3 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten Enbrel-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 3 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren Enbrel-Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI 75-Ansprechraten bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI 75-Ansprechraten stetig zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit Enbrel behandelt worden war, in Woche 12 eine höhere PASI 75-Ansprechraten (38 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) (p < 0,0001). Bei den Patienten, die während der gesamten Studie einmal wöchentlich 50 mg erhielten, verbesserten sich die PASI 75-Ansprechraten stetig auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung Enbrel erhielten, war das klinische Ansprechen anhaltend und die Sicherheit war vergleichbar mit der in kürzeren Studien.

Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte keine Krankheits-Charakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeignetsten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapie-Wahl (ob intermittierend oder kontinuierlich) basierend auf der Einschätzung durch den Arzt und den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen.

Antikörper gegen Enbrel

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachge-

wiesen. Diese Antikörper waren alle nicht-neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

In klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit zugelassenen Enbrel-Dosierungen behandelt wurden, lag die kumulative Rate der Anti-Etanercept Antikörper bei ungefähr 6 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7,5 % bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, 2 % bei Patienten mit Morbus Bechterew, 7 % bei Patienten mit Psoriasis, 9,7 % bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis und 3 % bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis.

Der Anteil der Patienten, die in länger andauernden Studien (mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren) Antikörper gegen Etanercept entwickelten, stieg erwartungsgemäß mit der Zeit an. Dennoch betrug, aufgrund ihres nur vorübergehenden Auftretens, die Häufigkeit der bei jeder Auswertung nachgewiesenen Antikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Psoriasis üblicherweise weniger als 7 %.

In einer Langzeitstudie zu Psoriasis, in der Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten, wurde an jedem Auswertungszeitpunkt eine Häufigkeit von Antikörpern von bis zu 9 % beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert durch einen sPGA-Score von ≥ 3, einschließlich ≥ 10 % an betroffener Körperoberfläche (BSA) und einem PASI von ≥ 12) untersucht. Geeignete Patienten hatten in der Vergangenheit eine Lichttherapie oder eine systemische Therapie erhalten oder hatten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen.

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen einmal wöchentlich 0,8 mg Enbrel/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr der in der Enbrel-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als die randomisierten Patienten der Placebo-Gruppe.

Ergebnisse nach 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

	Enbrel 0,8 mg/kg einmal wöchentlich (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %)ª	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)ª	24 (23 %)
sPGA „befallsfrei“ bzw. „minimal“, n (%)	56 (53 %)ª	14 (13 %)

Abkürzung: sPGA – static Physician Global Assessment

a. p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo

Nach 12 Wochen der doppelblinden Behandlungs-Phase erhielten alle Patienten einmal wöchentlich 0,8 mg Enbrel/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) für weitere 24 Wochen. Die jeweils beobachteten Ansprechraten der offenen und der doppelblinden Studienphasen waren vergleichbar.

Während einer randomisierten Absetzphase entwickelten signifikant mehr Patienten, die wieder in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, ein Krankheitsrezidiv (Verlust des PASI-75-Ansprechens) als solche Patienten, die wieder in die Enbrel-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit einer einmal wöchentlichen Enbrel-Dosis von 0,8 mg/kg (bis zu 50 mg) wurde in einer offenen Verlängerungsstudie an 181 pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren im Anschluss an die oben besprochene 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfah-

rungen mit Enbrel waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etanercept-Serumspiegel wurden mit dem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA) bestimmt, durch die ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie verwandte Substanzen detektiert werden können.

Etanercept wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 76%. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlicher Gabe die Steady-State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzelgabe von 25 mg Enbrel wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosierungsbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Etanercept verläuft biexponentiell. Für Etanercept beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt.

Etanercept wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr 0,066 l/h und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Wertes von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Enbrel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Im Steady-State betragen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die partielle AUC betrug $297 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$ (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg Enbrel ($n = 21$) versus zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel ($n = 16$)). In einer offenen „single-dose“- und „cross-over“-Studie mit zwei Behandlungsarmen bei gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einzigen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei Simultan-Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit Morbus Bechterew betragen die Etanercept-AUC im Steady-State jeweils $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bzw. $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Enbrel ($n = 154$) bzw. die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Enbrel ($n = 148$).

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität

im Urin beobachtet wurde, wurden bei Patienten mit akutem Nieren- oder Leberversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Nieren- oder Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein. Ein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Methotrexat hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etanercept. Die Beeinflussung der Pharmakokinetik von Methotrexat im Menschen durch Enbrel wurde nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In einer Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde der Einfluss des fortgeschrittenen Alters auf die Etanercept-Serumkonzentrationen untersucht. Die geschätzte Clearance und das geschätzte Verteilungsvolumen war für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis (im Alter von 4 bis 17 Jahren) erhielten einmal wöchentlich 0,8 mg Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche) für bis zu 48 Wochen. Im Steady-State reichten die mittleren Serum-Talspiegel von 1,6 bis 2,1 $\mu\text{g/ml}$ in Woche 12, 24 und 48. Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (die zweimal wöchentlich 0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche erhielten) waren diese mittleren Konzentrationen vergleichbar. Das Gleiche gilt für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von Enbrel wurde keine Dosis-begrenzende oder Zielorgan-Toxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *in vitro* und *in vivo* Studien wird Enbrel für nicht-mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden mit Enbrel keine Kanzerogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2000 mg Enbrel/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1000 mg Enbrel/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe von Dosierungen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die mehr als 27fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg, über 4 oder 26 aufeinander folgende Wochen wurde keine Dosis-begrenzende oder Zielorgan-Toxizität durch Enbrel in Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumchlorid
Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Nicht einfrieren.

Enbrel kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25°C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Enbrel muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Fertigpen (MYCLIC) enthält eine Fertigspritze mit Enbrel. Die Spritze im Pen besteht aus Klarglas (Glastyp I) mit einer 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einer Kautschuk-Verschlusskappe und einem Kunststoffkolben. Die Kanülenkappe des Fertigpens enthält Trockenkautschuk (ein Latexderivat). Siehe Abschnitt 4.4.

Ein Umkarton enthält 2, 4 oder 12 Enbrel-Fertigpens und 4, 8 oder 24 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Vor der Injektion sollten die Enbrel-Einweg-Fertigpens Raumtemperatur erreicht haben (ca. 15 bis 30 Minuten). Die Verschlusskappe sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht von dem Fertigpen entfernt werden. Beim Blick durch das Kontrollfenster muss die Lösung klar und farblos oder blassgelb und so gut wie frei von sichtbaren Partikeln sein.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7, „Gebrauch des MYCLIC Fertigpens zur Injektion von Enbrel“, gegeben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

**Enbrel® 50 mg
Injektionslösung im Fertigpen**



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
03. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung:
03. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

4 MYCLIC Fertigpens mit je 50 mg N 1.
12 MYCLIC Fertigpens mit je 50 mg N 3.

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin