1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enbrel® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 10 mg Etanercept pro ml.

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist weiß. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Juvenile idiopathische Arthritis

Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

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 und Art der Anwendung

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

Dosierung

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die 10 mg-Darreichungsform ist für Kinder und Jugendliche gedacht, denen eine Dosis von 10 mg oder weniger verschrieben wurde. Jede Enbrel 10-mg-Durchstechflasche sollte nur einmalig und bei einem einzelnen Patienten angewendet werden. Der Rest in der Durchstechflasche sollte entsorgt werden.

Juvenile idiopathische Arthritis
Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Enbrel-Injektionen oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis). Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Es wurden keine formalen klinischen Studien an Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende Sicherheitsdaten aus einem Patientenregister legen jedoch nahe, dass bei einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 0,8 mg/kg das Sicherheitsprofil bei Kindern im Alter von 2 bis 3 Jahren demjenigen bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Jahren und älter ähnlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 2 Jahren in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis keine geeignete Anwendung von Enbrel.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)
Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) 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 maximal 50 mg pro Dosis) 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. Enbrel Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss vor der Anwendung in 1 ml Lösungsmittel aufgelöst werden (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Zubereitung und Anwendung der gebrauchsfertigen Enbrel-Lösung in der Durchstechflasche wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Gebrauchsanweisung" gegeben. Detaillierte Anweisungen bezüglich einer versehentlichen Dosierung oder Abweichungen vom Dosierungsschema, einschließlich versäumter Dosen, finden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert (oder eingetragen) werden.

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, Listeriose und Legionellose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren und Parasiten (einschließlich Protozoen) 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 extrapulmonaler 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 Tuberkulosevorerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulosekontakten sowie bezüglich 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 nationalen 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-Reaktivierung

Eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung wurde bei Patienten berichtet, die zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert waren und gleichzeitig TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, erhielten. Hierunter waren auch Berichte über eine Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ waren. Vor Einleiten einer Enbrel-Therapie sollten die Patienten auf eine HBV-Infektion getestet werden. Für Patienten, bei denen der HBV-Test positiv ausfällt, wird die Vorstellung bei einem Arzt empfohlen, der über Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B verfügt. Vorsicht ist geboten, wenn Enbrel bei Patienten angewendet wird, die bereits eine HBV-Infektion hatten. In diesem Fall sollten die Patienten während der gesamten Therapie und noch mehrere Wochen nach deren Beendigung auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Behandlung von HBV-Infizierten mit antiviraler Therapie und gleichzeitiger Therapie mit TNF-Antagonisten vor. Wenn bei einem Patienten eine HBV-Infektion auftritt, sollte Enbrel abgesetzt werden und es sollte eine wirksame antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurde von einer Hepatitis-C-Verschlechterung 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. Bei Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Enbrel-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die Kautschukkappe (Verschluss) der Spritze mit dem Verdünnungsmittel enthält Latex (Trockenkautschuk), 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 Wirtsabwehr 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 Immunglobulinspiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

2 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizelleninfektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Spätfolgen abheilten. 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 nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumoren 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 das Follow-up von Placebo-Patienten war kürzer als das von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und langjährig bestehender hochaktiver entzündlicher Erkrankung ist das Grundrisiko für Lymphome und Leukämie erhöht, wodurch die Risikoeinschätzung erschwert wird.

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 Merkelzellkarzinomen berichtet. Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergab 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, placebokontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die Enbrel erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokkenpolysaccharid-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 klinische Relevanz dieses Befunds 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 Panzytopenie und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämie 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 den 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 untersucht werden, einschließlich des Differenzialblutbilds; 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 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 Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder kürzlich 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 2-jährigen kontrollierten klinischen Studie 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.

Kongestive Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte Enbrel bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) mit Vorsicht anwenden. Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Verschlechterung einer CHF bei mit Enbrel behandelten Patienten mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Es gab außerdem selten (< 0,1 %) Berichte von neu auftretender CHF, einschließlich CHF bei Patienten ohne bekannte bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung. Einige dieser Patienten waren jünger als 50 Jahre. Zwei groß angelegte klinische Studien zur Anwendung von Enbrel bei der Behandlung der CHF wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der CHF bei mit Enbrel behandelten Patienten hin.

Alkoholhepatitis

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

Wegener-Granulomatose

Die Ergebnisse einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 89 erwachsenen Patienten, 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-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-Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
In den Phase-III-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 Impfempfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen").

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, placebokontrollierten 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 keinen 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 kam es bei Patienten in der Kombinationsgruppe zu einem statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Relevanz 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), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Methotrexat, Digoxin oder Warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Enbrel-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370), verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0–5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3 497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,96, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. Enbrel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit Enbrel behandelt wurden. Die klinische Auswirkung hiervon ist nicht bekannt, jedoch können die Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Im Allgemeinen wird eine Gabe von Lebendimpfstoffen an Säuglinge für einen Zeitraum von 16 Wochen nach der letzten Enbrel-Dosis der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Begrenzte Informationen aus der publizierten Literatur deuten darauf hin, dass Etanercept in geringen Mengen in der Muttermilch gefunden wurde. Die Anwendung von Etanercept während der Stillzeit könnte erwogen werden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Obwohl die systemische Exposition bei einem gestillten Säugling voraussichtlich gering ist, da Etanercept weitgehend im Magen-Darm-Trakt abgebaut wird, liegen nur begrenzte Daten zur systemischen Exposition bei gestillten Säuglingen vor. Daher kann die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG) an einen gestillten Säugling, dessen Mutter Etanercept erhält, 16 Wochen nach Beendigung des Stillens (oder zu einem früheren Zeitpunkt, wenn beim Säugling kein Etanercept im Serum nachweisbar ist) in Betracht gezogen 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

Enbrel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis
Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden (siehe unten, Nebenwir-

kungen bei Erwachsenen). Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Die bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassten Varizelleninfektionen mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Blinddarmentzündung, Gastroenteritis, Depression/ Persönlichkeitsstörung, Hautgeschwür, Ösophagitis/ Gastritis, septischer Schock (hervorgerufen durch Gruppe-A-Streptokokken), Diabetes mellitus Typ I, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

In einer Studie mit Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren entwickelten 43 von 69 Kindern (62 %) während der Enbrel-Behandlung in den ersten 3 Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit Enbrel bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich, die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden bei den 69 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, die über 3 Monate mit Enbrel behandelt wurden, im Vergleich zu den 349 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Bauchschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr)

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagenaktivierungssyndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

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.

Erwachsene Patientengruppen

Nebenwirkungen bei Erwachsenen
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), Kopfschmerzen, 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 behandelte 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 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).

Systemorganklasse	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	Infektion (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion)*		Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgewebes [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistische Infektion (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien- und Virusinfektionen sowie Legionellose)*		Hepatitis B-Virus-Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Lymphom, Leukämie		Merkelzellkarzinom (siehe Abschnitt 4.4), Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie*	Aplastische Anämie*	Histiozytose hämophagozytisch (Makrophagenaktivierungssyndrom)†
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes), Bildung von Autoantikörpern*	Vaskulitis (einschließlich Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische-Antikörper-positive Vaskulitis)	Schwere allergische/ anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmus), Sarkoidose		Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis

Systemorganklasse	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)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			Entmyelinisierende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkrankungen			Uveitis, Skleritis			
Herzerkrankungen			Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifestation einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Entzündliche Darmerkrankungen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmunhepatitis*		

Systemorganklasse	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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifestation oder Verschlechterung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasisartiger Hautausschlag	Stevens-Johnson-Syndrom, kutane Vaskulitis (einschließlich Hypersensibilitätsvaskulitis), Erythema multiforme, lichenoide Reaktionen	Toxisch-epidermale Nekrolyse	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Kutaner Lupus erythematodes, subakuter kutaner Lupus erythematodes, Lupusähnliches Syndrom		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Glomerulonephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*	Pyrexie				

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

† bitte siehe oben Unterabschnitt „Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis“

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4 114 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 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten 129 neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Raten und Inzidenzen waren den für die untersuchte Population zu erwartenden ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren bei 240 mit Enbrel behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Studien, 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 Studien 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 sowie 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 1. 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 topi-

sche 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 placebokontrollierten 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, Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Cholezystitis, Diarrhoe, 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 2-jährigen wirkstoffkontrollierten 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 placebokontrollierten Studien über 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 Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Fasziitis, Myositis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis wurde bei 1 Patienten eine schwerwiegende Infektion (Pneumonie) berichtet.

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, kongestive Herzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (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 Pilzinfektionen, parasitärer Infektionen (einschließlich Protozoeninfektionen), Virusinfektionen (einschließlich Herpes zoster), Bakterieninfektionen (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und Infektionen mit atypischen Mykobakterien, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15 402 mit Enbrel in klinischen Studien 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. Zu den am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen gehörten *Candida*-, *Pneumocystis*-, *Aspergillus*- und *Histoplasma*-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 stammte von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper
Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf Autoantikörper untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA (≥ 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 Doppelstrang-DNA-Antikörpern mittels Radioimmunoassay (15 % der mit Enbrel behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und *Crithidia-luciliae*-Assay (3 % der Enbrel-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Der Anteil der Patienten, der unter Enbrel-Behandlung Antikardiolipin-Antikörper entwickelte, war im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten in ähnlicher Weise erhöht. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Enbrel auf die Entstehung von Autoimmunkrankheiten 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 entwickelten; dieses passte aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie zu einem subakuten kutanen Lupus oder diskoiden 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
In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten Fäl-

le 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 < 1 000/mm^3). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich eine Entzündung des Unterhautgewebes (z. B. Erysipel), die sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erhöhte Leberenzyme
In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,54 % (Häufigkeit gelegentlich). In den doppelblinden Phasen kontrollierter klinischer Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

Autoimmunhepatitis
In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,02 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von Autoimmunhepatitis 0,24 % (Häufigkeit gelegentlich).

Kinder und Jugendliche

Siehe oben, Zusammenfassung des Sicherheitsprofils.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosislimitierende 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 Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind proinflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächenrezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in membrangebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

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

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische 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 modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinasen) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus drei Studien zur juvenilen idiopathischen Arthritis, einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis, aus vier Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis und vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis
Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Enbrel wurden in einer zweiphasigen Studie an 69 Kindern mit polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis untersucht, deren Krankheitsbeginn sehr unterschiedlich war (Polyarthritis, Oligoarthritis, systemischer Beginn). In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer, polyartikulär verlaufender aktiver juveniler idiopathischer Arthritis eingeschlossen, die gegenüber einer Methotrexat-Behandlung entweder refraktär waren oder sie nicht vertrugen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konstante Dosis eines einzelnen nichtsteroidalen Antirheumatikums und/ oder Prednison (< 0,2 mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg Enbrel/kg KG (Maximaldosis 25 mg). In Teil 2 wurden die Patienten mit einem klinischen Ansprechen an Tag 90 randomisiert, um entweder für weitere 4 Monate Enbrel oder Placebo zu erhalten, wobei auf Krankheitsschübe geachtet wurde. Das Ansprechen wurde anhand des American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) 30-Score beurteilt. Ein Ansprechen wird definiert als ≥ 30 %ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig ≥ 30 % Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch Arzt und Patient/ Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ein Krankheitsschub wurde definiert als eine ≥ 30 %ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis und eine ≥ 30 %ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

In Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) ein klinisches Ansprechen und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. In Teil 2 kam es bei 6 von 25 Patienten (24 %), die weiterhin mit Enbrel behandelt wurden, zu einem Krankheitsschub, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) (p = 0,007). Von Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zu einem Schub der Erkrankung ≥116 Tage für die mit Enbrel behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Bei den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen an Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, setzte sich bei einigen mit Enbrel weiterbehandelten Patienten die Verbesserung zwischen dem 3. und 7. Monat fort, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Bei 58 pädiatrischen Patienten (Alter bei Studieneinschluss ab 4 Jahre) aus der oben beschriebenen Studie wurde die Behandlung mit Enbrel bis zu 10 Jahre in einer offenen Langzeitstudie zur Prüfung der Sicherheit fortgesetzt. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen und schwerwiegenden Infektionen nahm während der Langzeitanwendung nicht zu.

In einem Patientenregister mit 594 Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis, von denen 39 Kinder 2 bis 3 Jahre alt waren, wurde die Langzeitsicherheit einer Enbrel-Monotherapie (n=103), von Enbrel plus Methotrexat (n=294) oder einer Methotrexat-Monotherapie (n=197) über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren bewertet. Insgesamt wurden bei Patienten, die mit Enbrel behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie, und die mit der Enbrel-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

In einer anderen offenen einarmigen Studie (n = 127) wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (EO) (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) und 29 Patienten mit Psoriasis-Arthritis (12 bis 17 Jahre alt) über 12 Wochen mit einer wöchentlichen Dosis von 0,8 mg/kg Enbrel (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) behandelt. In jedem JIA-Subtyp erfüllte die Mehrzahl der Patienten die ACR-Pedi-30-Kriterien und zeigte klinische Verbesserungen in sekundären Endpunkten wie Anzahl schmerzhafter Gelenke und Gesamtbeurteilung des Arztes. Das Sicherheitsprofil war mit denjenigen aus anderen JIA-Studien konsistent.

Von den 127 Patienten der Hauptstudie nahmen 109 an der offenen Anschlussstudie teil und wurden weitere 8 Jahre lang für eine Gesamtdauer von bis zu 10 Jahren nachbeobachtet. Am Ende der Anschlussstudie hatten 84 der 109 Patienten (77 %) die Studie abgeschlossen; 27 (25 %) nahmen aktiv Enbrel ein, 7 (6 %) hatten die Behandlung aufgrund einer geringgradigen/inaktiven Erkrankung abgebrochen, 5 (5 %) hatten nach einem früheren Behandlungsabbruch die Behandlung mit Enbrel wieder aufgenommen und 45 (41 %) hatten Enbrel endgültig abgesetzt (blieben jedoch unter Beobachtung). 25 der 109 Patienten (23 %) brachen die Studie endgültig ab. Die in der Hauptstudie erzielten Verbesserungen des klinischen Zustands blieben im Allgemeinen während des gesamten Follow-ups für alle Wirksamkeitsendpunkte erhalten. Patienten mit aktiver Einnahme von Enbrel konnten je nach Einstufung des klinischen Ansprechens durch den Prüfarzt während der Anschlussstudie einmalig an einer optionalen Phase mit Abset-

zen und Wiederaufnahme der Behandlung mit Enbrel teilnehmen. 30 Patienten nahmen an der Absetzphase teil. Bei 17 Patienten wurde ein Schub berichtet (definiert als Verschlechterung um ≥ 30 % bei mindestens 3 der 6 ACR-Pedi-Komponenten mit einer Verbesserung von ≥ 30% bei höchstens 1 der verbleibenden 6 Komponenten und mindestens 2 aktive Gelenke). Die mediane Zeit bis zum Schub nach dem Absetzen von Enbrel betrug 190 Tage. 13 Patienten wurden erneut behandelt, und die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung nach dem Absetzen betrug schätzungsweise 274 Tage. Aufgrund der geringen Anzahl von Datenpunkten sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem in der Hauptstudie beobachteten überein.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen Enbrel-Behandlung bei Patienten zu beurteilen, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf Enbrel ansprechen. Es wurden ebenfalls keine Studien bei Patienten mit JIA durchgeführt, um die Auswirkungen einer Reduktion der empfohlenen Enbrel-Dosis nach Langzeitanwendung zu untersuchen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis
Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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 von den in die Enbrel-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als von den in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten.

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 Behandlungsphase 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 Langzeitsicherheit 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 genannte 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfahrungen mit Enbrel waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis
Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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 aufeinanderfolgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die Raten des ACR-20- und ACR-50-Ansprechens 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 Raten des ACR-20- als auch des ACR-50-Ansprechens).

Etwa 15 % der mit Enbrel behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen 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

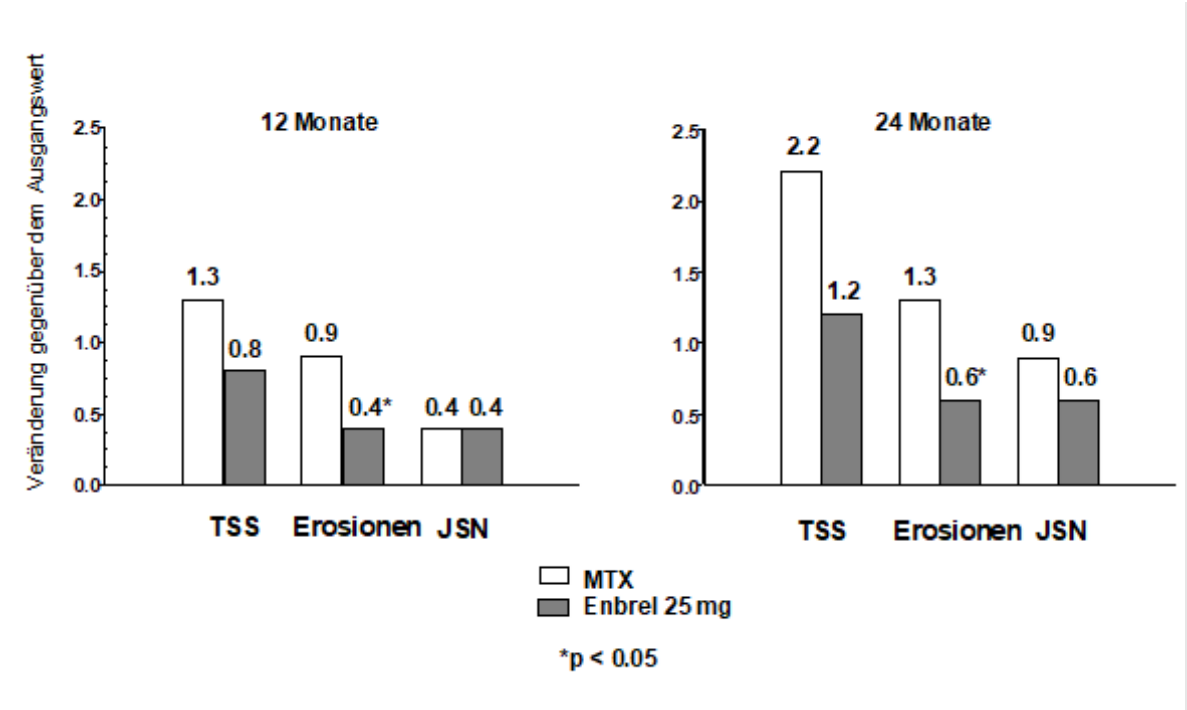
Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate ausgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, 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 1 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. In offenen Langzeit-Anschlussstudien zur fortgesetzten Enbrel-Behandlung wurde bei den Patienten unter kontinuierlicher Enbrel-Behandlung ein bis zu 10 Jahre andauerndes Ansprechen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten wirkstoffkontrollierten Studie mit verblindeter radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (< 3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosen 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 bis 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 2. 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 Gelenkspalts (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 nachfolgenden Grafik dargestellt.

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



In einer weiteren wirkstoffkontrollierten, 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) oder Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, mediane Dosis : 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 zufriedenstellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat zeigten bedeutend besseres ACR-20-, ACR-50-, ACR-70-Ansprechen und eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten in einer der Monotherapiegruppen (Ergebnisse siehe nachfolgende Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile der Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Enbrel oder Methotrexat beobachtet.

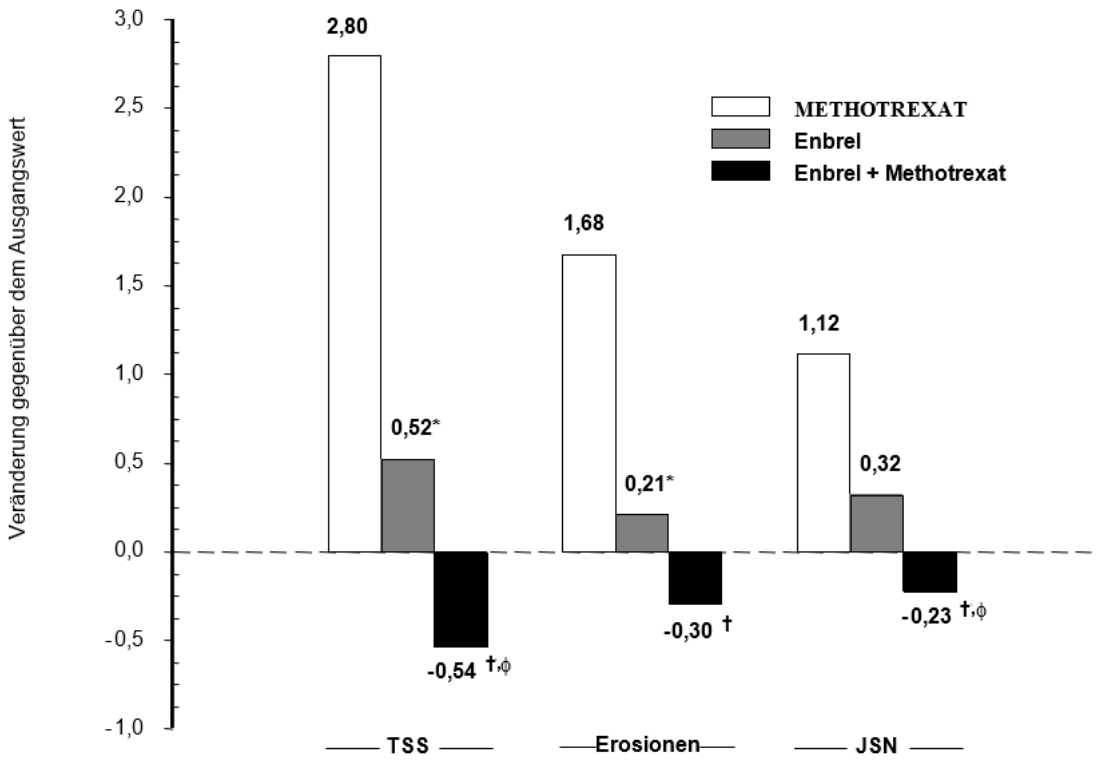
Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat vs. Enbrel in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer

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 Disease Activity Score (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.

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 unten stehende Grafik).

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

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 Kombination 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 Raten der Nicht-Progression bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg Enbrel (2 s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten 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 8. Woche bezüglich des Effekts auf Krankheitszeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar. Die Daten der 16. Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis
Enbrel wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Zielpopulation, 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 und unter adäquater Dosis mit mindestens einer der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien behandelt worden sein, um ein Ansprechen 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 nicht im Rahmen von Studien untersucht, die Enbrel direkt mit anderen systemischen Therapien vergleichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Enbrel in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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-II-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen waren. Einhundertundzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich 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 Dosen von 25 mg einmal bzw. zweimal in der Woche oder 50 mg zweimal in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblindphase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei Enbrel-Dosierungen. Nach 12 Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem Enbrel (25 mg zweimal 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 denen der Studien 2 und 3 ähnlich. 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-Ansprechrate (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 unten aufgeführt.

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

Ansprechen (%)	----------Studie 2----------					----------Studie 3---------			----------Studie 4---------		
		---------Enbrel---------					-------Enbrel-------			-------Enbrel------	
	Placebo n = 166 Woche 12	25 mg 2 x/Wo n = 162 Woche 12	25 mg 2 x/Wo n = 162 Woche 24[a]	50 mg 2 x/Wo n = 164 Woche 12	50 mg 2 x/Wo n = 164 Woche 24[a]	Placebo n = 193 Woche 12	25 mg 2 x/Wo n = 196 Woche 12	50 mg 2 x/Wo n = 196 Woche 12	Placebo n = 46 Woche 12	50 mg 1 x/Wo n = 96 Woche 12	50 mg 1 x/Wo n = 90 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], befalls-frei bzw. nahezu befalls-frei	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 Dosis 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.

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 aufrechterhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetzzeitraum, 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 ≥ 150 % des Ausgangswerts) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verlust von mindestens der Hälfte der zwischen Ausgangswert und Woche 24 erreichten Verbesserung) beobachtet. Während des Absetzzeitraums 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-Ansprechrate bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI 75-Ansprechrate weiterhin 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-Ansprechrate (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 weiter bis 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 Krankheitscharakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeignetsten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapiewahl (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 nachgewiesen. 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-Dosen 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 4,8 % 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 etwa 9 % beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, konnten bei Patienten mit akutem Nierenversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt werden. Bei bestehender Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit akutem Leberversagen wurden keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis
In einer Studie zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis mit polyartikulärem Verlauf wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Enbrel/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der Dosierung legt nahe, dass die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sein werden, während ältere Kinder (10 bis 17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen werden, die denen der Erwachsenen ähneln.

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 Serumtalspiegel von 1,6 bis 2,1 µg/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. Diese mittleren Konzentrationen waren denjenigen von erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis ähnlich, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

Erwachsene

Resorption
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 beträgt 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 ± 0,66 µg/ml festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug 235 ± 96,6 µg·h/ml. Im Steady State betrugen 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 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg Enbrel [n = 21] versus zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel [n = 16]). In einer offenen, zweiarmigen Einmaldosis- und Cross-over-Studie an gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einmaligen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei simultanen Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Analyse der Populationspharmakokinetik bei Patienten mit Morbus Bechterew betrug die Etanercept-AUC im Steady State 466 µg·h/ml für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Enbrel (n = 154) bzw. 474 µg·h/ml für die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Enbrel (n = 148).

Verteilung
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.

Elimination
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 Werts von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Enbrel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Ein Unterschied in der Pharmakokinetik bei Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Linearität
Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosisbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von Enbrel wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität 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 2 000 mg Enbrel/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1 000 mg Enbrel/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe über 4 oder 26 aufeinanderfolgende Wochen von Dosen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die über 27-fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg, wurde keine dosislimitierende Toxizität oder Zielorgantoxizität durch Enbrel bei Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Mannitol (E 421)
Sucrose
Trometamol

Lösungsmittel

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

4 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei Temperaturen bis zu 25 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Durchstechflasche (2 ml, Glastyp I) mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Kunststoff-Klappverschluss. Enbrel wird mit Fertigspritzen zur Verfügung gestellt, die Wasser für Injektionszwecke enthalten. Die Spritzen bestehen aus Typ-I-Glas. Die Spritzenkappe enthält Trockenkautschuk (Latex, siehe Abschnitt 4.4). Ein Umkarton enthält 4 Durchstechflaschen mit Enbrel, 4 Fertigspritzen mit Wasser für Injektionszwecke, 4 Kanülen, 4 Adapter für die Durchstechflaschen und 8 Alkoholtupfer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung und Handhabung

Enbrel wird vor der Anwendung in 1 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und subkutan injiziert. Die Lösung muss klar und farblos bis blassgelb oder blassbraun, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel sein. In der Durchstechflasche kann etwas weißer Schaum zurückbleiben – dies ist normal. Enbrel darf nicht verwendet werden, wenn sich das gesamte Pulver in der Durchstechflasche nicht innerhalb von 10 Minuten aufgelöst hat. In diesem Fall beginnen Sie noch einmal mit einer anderen Durchstechflasche.

Eine umfassende Anleitung zur Zubereitung und Anwendung der gebrauchsfertigen Enbrel-Lösung in der Durchstechflasche wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Gebrauchsanweisung“ gegeben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/126/022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
4 Durchstechflaschen mit je 10 mg und 4 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel [N1]

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
4 Durchstechflaschen mit je 10 mg und 4 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0