

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

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. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen 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 $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Erelzi 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.

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

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

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

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.

Etanercept wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Etanercept 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.

Axiale Spondyloarthritis

Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS])

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

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/ oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) 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 und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Erelzi sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der nicht-röntgenologischen axialen

Spondyloarthritis, der Plaque-Psoriasis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. Erelzi-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Erelzi ist in den Stärken 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

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

Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

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

Für alle oben genannten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht angesprochen haben, sollte eine Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Etanercept-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 Etanercept 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 Etanercept indiziert ist, sollte die gleiche 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

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

Erelzi ist nur als 25 mg Fertigspritze und als 50 mg Fertigspritze und Fertigpen erhältlich. Daher ist es für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die weniger als eine feste Dosis von 25 mg oder 50 mg benötigen, nicht geeignet. Kindern und Jugendlichen, die eine andere Dosis als 25 mg oder 50 mg benötigen, sollte Erelzi nicht verabreicht werden. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten andere Etanercept-haltige Arzneimittel, mit denen dies möglich ist, verwendet werden. Die Etanercept-Dosierung basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Bei Patienten mit einem Gewicht unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder der Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung die genaue Dosis auf mg/kg-Basis festgelegt werden (Angaben zur Dosierung bei bestimmten Anwendungsgebieten siehe unten). Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 62,5 kg oder mehr ist die Dosierung mit einer Fertigspritze oder einem Fertigpen mit feststehender Dosis möglich.

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 Erelzi-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.

Eine 10-mg-Stärke in einer Durchstechflasche ist für die Behandlung von Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und einem Körpergewicht unter 25 kg möglicherweise besser geeignet.

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 Etanercept.

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 Etanercept 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 Etanercept.

Art der Anwendung

Erelzi wird subkutan angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung einer Erelzi-Fertigspritze“ bzw. „Hinweise zur Anwendung des Erelzi SensoReady-Pens“ gegeben.

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 Erelzi sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Verbesserung der Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel sind der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren.

Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit Erelzi 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 Etanercept 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 Erelzi-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von Erelzi sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etanercept bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von Erelzi 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 Etanercept behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonaler Tuberkulose beobachtet.

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

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Erelzi-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 Etanercept, erhielten. Hierunter waren auch Berichte über eine Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ waren. Vor Einleiten einer Erelzi-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 Erelzi 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 Erelzi abgesetzt werden und es sollte eine wirksame antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

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

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von Etanercept und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit Etanercept 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 Erelzi 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Erelzi-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich Erelzi, 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 Etanercept 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 Erelzi-Behandlung vorübergehend unterbrechen, und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept 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 \leq 18 Jahre), einschließlich Etanercept, 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 Etanercept, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit Etanercept 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 Etanercept behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Erelzi verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

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

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit Etanercept 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 Erelzi 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 Erelzi-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 Erelzi abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit Etanercept behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es sehr seltene Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit Etanercept 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 Erelzi 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 Etanercept und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von Etanercept, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen Etanercept 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 Etanercept bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von Etanercept 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 Erelzi bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) mit Vorsicht anwenden. Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Verschlechterung einer CHF bei mit Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept behandelten Patienten hin.

Alkoholhepatitis

In einer randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder Etanercept oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkoholhepatitis erhielten, war Etanercept nicht wirksam und die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war bei mit Etanercept behandelten Patienten signifikant höher. Daher darf Erelzi nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkoholhepatitis angewendet werden. Ärzte sollten Erelzi 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 Etanercept behandelt wurden, zeigten nicht, dass Etanercept eine wirksame Behandlungsoption der Wegener-Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit Etanercept behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Erelzi wird zur Behandlung der Wegener-Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung

Nach Einleitung einer Etanercept-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetesbehandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion des Antidiabetikums erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den Phase-III-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei Etanercept-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 Erelzi-Behandlung alle nach geltenden Impfempfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

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

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

Erelzi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25 mg oder 50 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und Etanercept behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit Etanercept 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 Etanercept und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit Etanercept allein behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept. Im Vergleich zu den nur mit Etanercept 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 Etanercept 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 angewiesen werden, während der Erelzi-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, 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. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde, verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (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. Erelzi wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit Etanercept 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 Erelzi-Dosis der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen Berichte vor, dass Etanercept nach subkutaner Gabe beim Menschen 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 Erelzi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 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 Etanercept schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie

Etanercept, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen weniger als 1 von 100 mit Etanercept behandelten Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbedrohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne Erkrankungen unter der Anwendung von Etanercept 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 Etanercept 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 Systemorganklassen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektionen)*
Gelegentlich:	Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgewebes [z. B. Erysipel], septische Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*
Selten:	Tuberkulose, opportunistische Infektionen (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien- und Virusinfektionen sowie Legionellose)*
Nicht bekannt:	Listeriose, Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):</i>	
Gelegentlich:	Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)
Selten:	Lymphom, Melanom (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Leukämie, Merkelzellkarzinom (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Selten:	Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie*
Sehr selten:	Aplastische Anämie*

<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
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:	Makrophagenaktivierungssyndrom*, Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Selten:	Anfälle Entmyelinisierende Prozesse 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)
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Gelegentlich:	Uveitis, Skleritis
<i>Herzerkrankungen:</i>	
Selten:	Kongestive Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Gelegentlich:	Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Selten:	Erhöhte Leberenzyme, Autoimmunhepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
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:	Toxisch-epidermale Nekrolyse

<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Selten:	Subakuter kutaner Lupus erythematodes, diskoider Lupus erythematodes, Lupus-ähnliches Syndrom
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
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 4.114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit Etanercept behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in einer 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept-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 Etanercept 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

Etanercept 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 einer 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit Etanercept als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept-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 Etanercept kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit Etanercept 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 Etanercept 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 ($\geq 1:40$) bei den mit Etanercept 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 Etanercept behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und *Crithidia-luciliae*-Assay (3 % der Etanercept-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Der Anteil der Patienten, der unter Etanercept-Behandlung Antikardiolipin-Antikörper entwickelte, war im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten in ähnlicher Weise erhöht. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Etanercept 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

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 Etanercept und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit Etanercept allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1.000/\text{mm}^3$). 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).

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. Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

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 Etanercept-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 Etanercept 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 Etanercept 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.

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

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.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Etanercept subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für Etanercept ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Erelzi ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

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 Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert 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, einer Studie bei Erwachsenen mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, drei Studien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: Etanercept 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: Etanercept 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; $p < 0,01$ Etanercept gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für Raten des ACR-20- als auch des ACR-50-Ansprechens).

Etwa 15 % der mit Etanercept 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 Etanercept 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. Etanercept 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 Etanercept behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

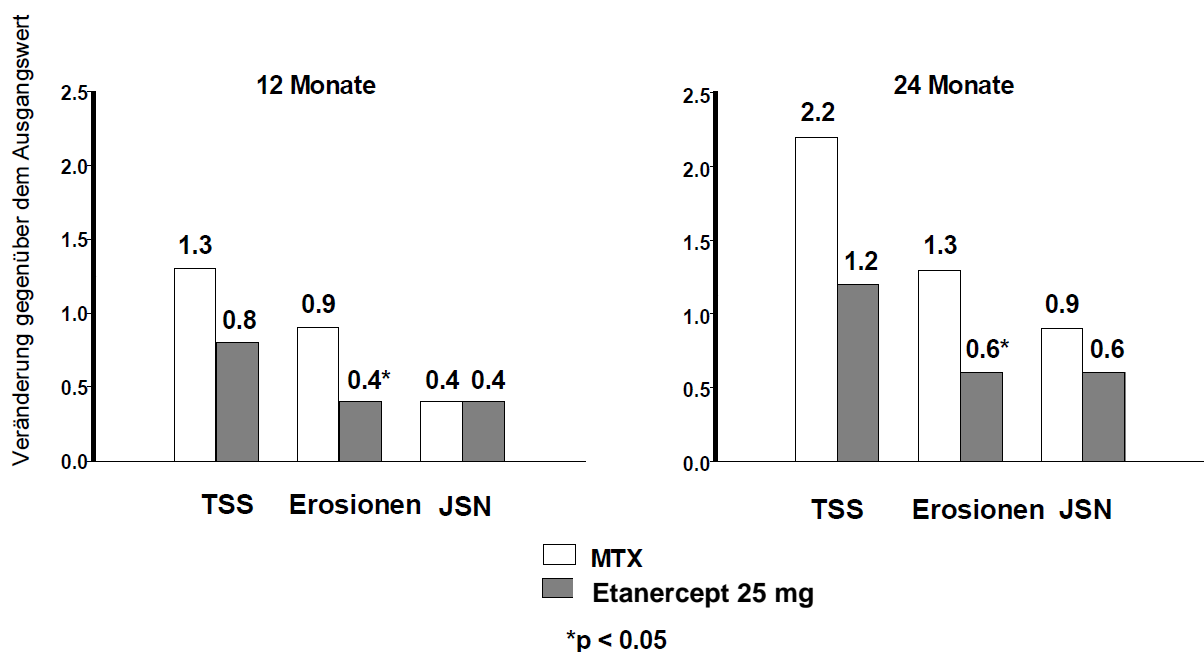
Nach Absetzen von Etanercept traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb 1 Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der Etanercept-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit Etanercept behandelt wurden. In offenen Langzeit-Anschlussstudien zur fortgesetzten Etanercept-Behandlung wurde bei den Patienten unter kontinuierlicher Etanercept-Behandlung ein bis zu 10 Jahre andauerndes Ansprechen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Etanercept 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

Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25-mg-Dosis. Etanercept 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 Etanercept 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Radiologische Progression: Vergleich von Etanercept 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 Etanercept als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, mediane Dosis: 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gestartete Kombinationstherapie von Etanercept 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 Etanercept 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 einer Kombinationstherapie mit Etanercept und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Etanercept oder Methotrexat beobachtet.

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

Endpunkt		Methotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Methotrexat (n = 231)
ACR Responses ^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.

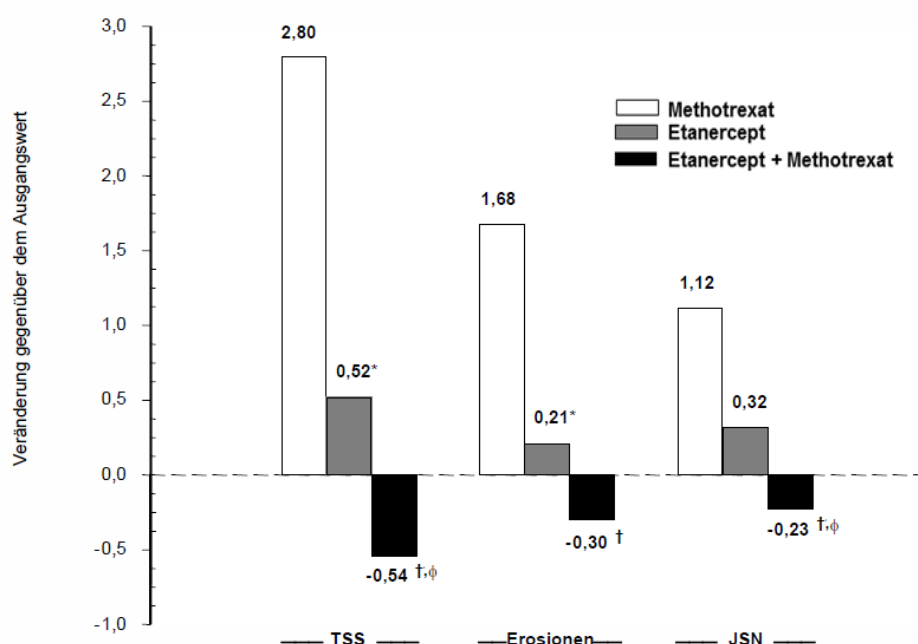
b: Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS < 1,6.

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

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der Etanercept-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 Etanercept vs. Methotrexat vs. Etanercept 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 Etanercept vs. Methotrexat, † = $p < 0,05$ für den Vergleich von Etanercept + Methotrexat vs. Methotrexat und $\phi = p < 0,05$ für den Vergleich von Etanercept + Methotrexat vs. Etanercept

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile der Kombinationstherapie mit Etanercept und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Etanercept oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit Etanercept 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 $\leq 0,5$) nach 24 Monaten in den mit Etanercept in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu denen, die nur mit Etanercept oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 50 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit Etanercept 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 Etanercept (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 Etanercept sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für Etanercept 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. Eine einzige Injektion mit 50 mg Etanercept pro ml war bioäquivalent zu zwei Simultaninjektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml.

Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Etanercept wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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 (Plaque-Typ), bei der die charakteristische Zielläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nichtsteroidalen 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 Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien 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 Langzeit-Anschlussstudie mit einer Gesamtlaufzeit von bis zu 2 Jahren teilnehmen.

Das klinische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Patienten, die ein Ansprechen 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.

Ansprechraten der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in placebokontrollierten Studien

		Prozentsatz der Patienten	
Ansprechen der Psoriasis-Arthritis		Placebo n = 104	Etanercept ^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 s.c. zweimal wöchentlich

b: p < 0,001; Etanercept vs. Placebo

c: p < 0,01; Etanercept vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit Etanercept behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. Etanercept 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 mittels der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit Etanercept 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 ≤ 0,5) nach 12 Monaten in der Etanercept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73 % vs. 47 % bzw. p ≤ 0,001) größer war. Die Auswirkung von Etanercept auf die radiologische Progression blieb bei Patienten, die die Therapie während des 2. Jahres aufrechterhielten, weiterhin bestehen. Die Verlangsamung der peripheren Gelenkschäden wurde bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Gelenkbeteiligung beobachtet.

Mittlere (SE) jährliche Änderung des Total Sharp Score gegenüber dem 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 Etanercept-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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept bei Morbus Bechterew wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, Studien untersucht, bei denen die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Etanercept vs. Placebo verglichen wurde. Von den insgesamt 401 eingeschlossenen Patienten wurden 203 mit Etanercept 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 dem Score der visuellen Analogskala (VAS) für die 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 Rückenschmerzen gesamt, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nichtsteroidale 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 Etanercept in einer Dosis von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 20) bestand in einer mindestens 20 %igen Verbesserung von mindestens 3 der 4 „Assessment in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“, (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Für das ASAS-50- und ASAS-70-Ansprechen wurden die gleichen Kriterien mit einer 50 %igen beziehungsweise 70 %igen Verbesserung gewählt.

Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit Etanercept 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 placebokontrollierten Studie		
	Prozentsatz der Patienten	
Ansprechen des Morbus Bechterew	Placebo n = 139	Etanercept 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
ASAS 70		
2 Wochen	2	12 ^b
3 Monate	7	29 ^b
6 Monate	5	28 ^b

a: $p < 0,001$; Etanercept vs. Placebo

b: $p = 0,002$; Etanercept vs. Placebo

Bei den mit Etanercept behandelten Patienten mit Morbus Bechterew trat das klinische Ansprechen zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieb während der 6-monatigen Therapie bestehen. Die Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Erstvisite eine Begleitbehandlung erhielten.

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

In einer vierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 356 Patienten mit aktivem Morbus Bechterew die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg Etanercept (2 subkutane Injektionen zu je 25 mg) gegenüber der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Etanercept untersucht. Dabei waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg und der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Etanercept ähnlich.

Erwachsene Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

Die Wirksamkeit von Etanercept bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-AxSpa) wurde in einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Studie bewertete 215 erwachsene Patienten (modifizierte Intent-to-Treat-Population) mit aktiver nr-AxSpa (Alter 18 bis 49 Jahre), die als solche Patienten definiert wurden, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis (AS) erfüllten. Des Weiteren mussten die Patienten unzureichend auf eine Behandlung mit zwei oder mehr NSARs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der doppelblinden Phase erhielten die Patienten wöchentlich 50 mg Etanercept oder Placebo über 12 Wochen. Das primäre Maß für die Wirksamkeit (ASAS 40) war eine wenigstens 40 %ige Verbesserung von mindestens 3 der 4 ASAS-Ansprechkriterien sowie das Fehlen einer Verschlechterung in dem verbleibenden Ansprechkriterium. Auf die doppelblinde Phase folgte eine offene Studienphase, während der alle Patienten wöchentlich 50 mg Etanercept für bis zu weitere 92 Wochen erhielten. Zur Beurteilung der Entzündung wurden zu Studienbeginn sowie in Woche 12 und Woche 104 Magnetresonanzaufnahmen der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule erstellt.

Die Behandlung mit Etanercept führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der ASAS-40-, ASAS-20- und ASAS-5/6-Kriterien. Des Weiteren wurde eine signifikante Verbesserung der partiellen Remission gemäß ASAS und des Krankheitsaktivitätsindex BASDAI 50 beobachtet. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse in Woche 12.

**Ansprechen bezüglich der Wirksamkeit in der placebokontrollierten nr-AxSpa-Studie:
Prozentsatz der Patienten mit erreichtem Endpunkt**

Doppelblindes klinisches Ansprechen in Woche 12	Placebo n = 106 bis 109*	Etanercept n = 103 bis 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partielle Remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Zu einigen Patienten standen keine vollständigen Daten zu jedem Endpunkt zur Verfügung

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ und c: $< 0,05$, jeweils im Vergleich von Etanercept mit Placebo

In Woche 12 wurde bei Patienten, die Etanercept erhielten, mittels MRT eine statistisch signifikante Verbesserung im SPARCC- (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada-) Index für die Sakroiliakalgelenke (SIG) festgestellt. Die adjustierte mittlere Veränderung zum Ausgangswert betrug 3,8 für mit Etanercept behandelte Patienten ($n = 95$) versus 0,8 für mit Placebo behandelte ($n = 105$) Patienten ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittels MRT gemessene mittlere Veränderung zum Ausgangswert im SPARCC-Index bei allen mit Etanercept behandelten Patienten 4,64 für die SIG ($n = 153$) und 1,40 für die Wirbelsäule ($n = 154$).

Im Vergleich zu Placebo zeigte Etanercept von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung bei den meisten Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Funktionsfähigkeit, einschließlich BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score und SF-36 Physical Component Score.

Das klinische Ansprechen von Patienten mit nr-AxSpa, die mit Etanercept behandelt wurden, war bereits beim ersten Besuch (nach 2 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 2 Jahren an. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Körperfunktion hielten ebenfalls über die Therapiedauer von 2 Jahren an. Die 2-Jahresdaten lieferten keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse. In Woche 104 zeigten 8 Patienten einen Verlauf hin zu einem durch Röntgen der Wirbelsäule ermittelten Wert von bilateral Grad 2, entsprechend dem modifizierten „New York Radiologischen Grading“, ein Hinweis auf axiale Spondyloarthropathie.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis

Etanercept 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 jeder der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien behandelt worden sein, um ein Ansprechen beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von Etanercept 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 Etanercept direkt mit anderen systemischen Therapien verglichen. Stattdessen wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Etanercept 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. Einhundertundzwoölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich eine Etanercept-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. Etanercept 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 Etanercept-Dosierungen. Nach 12 Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem Etanercept (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 Etanercept bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept 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 Etanercept bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg Etanercept für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit Etanercept behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI-75-Ansprechrates (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit Etanercept 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

Ansprech en (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo n = 166 Woche 12	-----Etanercept-----				Placebo n = 193 Woche 12	----Etanercept----		Placebo n = 46 Woche 12	----Etanercept----	
		25 mg 2 x/Wo		50 mg 2 x/Wo			25 mg 2 x/Wo	50 mg 2 x/Wo		50 mg 1 x/Wo	50 mg 1 x/Wo
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =
		162	162	164	164		196	196		96	90
Woche 12	Wo che 12	Wo che 24 ^a	Wo che 12	Wo che 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept-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 Etanercept-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 weiterhin zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit Etanercept 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 weiter bis auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung Etanercept 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 Etanercept

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren im Allgemeinen nicht neutralisierend und traten vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Etanercept 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 Etanercept/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 Etanercept 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 %ige 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept 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 Etanercept-Monotherapie ($n = 103$), von Etanercept 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 Etanercept behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie und die mit der Etanercept-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

In einer anderen offenen einarmigen Studie wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (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-assoziiierter 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 Etanercept (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.

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

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von Etanercept 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 Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr von den in die Etanercept-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

	Etanercept 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 Etanercept/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 Etanercept-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einer einmal wöchentlichen Etanercept-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 Etanercept 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 den ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie die Ausgangssubstanz detektiert werden können.

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 Etanercept 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 (AUC) betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

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 $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg Etanercept [n = 21] versus zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept [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 $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Etanercept (n = 154) bzw. $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ für die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Etanercept (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 Etanercept bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

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

Linearität

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

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.

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 waren für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65 Jahren.

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 Etanercept/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2.000 mg Etanercept/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1.000 mg Etanercept/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 Etanercept bei Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Sucrose
Lysinhydrochlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
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 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Nachdem die Spritze aus dem Kühlschrank genommen wurde, ca. 15 bis 30 Minuten warten, damit die Erelzi-Lösung in der Spritze Raumtemperatur erreichen kann. Erelzi nicht auf andere Art und Weise erwärmen. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Erelzi 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. Erelzi muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Erelzi Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare Spritze aus Typ-I-Glas mit einer 1,27 cm langen 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Nadelschutz mit Fingerauflage, Gummi-Nadelschutzkappe und Kunststoffkolben, die 0,5 ml oder 1,0 ml Lösung enthält.

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Erelzi wird in einer Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit durchsichtigem Fenster und Etikett (SensoReady-Pen) geliefert. Die Spritze im Pen besteht aus klarem Typ-I-Glas mit einer 1,27 cm langen 27-Gauge-Edelstahlkanüle und einer inneren Gummi-Nadelschutzkappe und enthält 1,0 ml Lösung.

Ein Umkarton enthält 1, 2 oder 4 Fertigspritzen oder Fertigpens mit Erelzi.

Bündelpackungen enthalten 12 (3 Packungen à 4) Fertigspritzen oder Fertigpens mit Erelzi.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung und Handhabung der Erelzi-Fertigspritze

Vor der Injektion sollte die Erelzi-Einweg-Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (ca. 15 bis 30 Minuten). Die Nadelschutzkappe sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht von der Fertigspritze entfernt werden. Die Lösung muss klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung einer Erelzi-Fertigspritze“ gegeben.

Hinweise zur Anwendung und Handhabung des Erelzi SensoReady-Pens

Vor der Injektion sollte der Erelzi-Einweg-Fertigpen Raumtemperatur erreicht haben (ca. 15 bis 30 Minuten). Die Nadelschutzkappe sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht vom Fertigpen entfernt werden. Beim Blick durch das Sichtfenster muss die Lösung klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung des Erelzi SensoReady-Pens“ gegeben.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/17/1195/001
EU/1/17/1195/002
EU/1/17/1195/003
EU/1/17/1195/004

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/17/1195/005
EU/1/17/1195/006
EU/1/17/1195/007
EU/1/17/1195/008

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/17/1195/009
EU/1/17/1195/010
EU/1/17/1195/011
EU/1/17/1195/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestrasse 10
A 6336 Langkampfen
ÖSTERREICH

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestrasse 10
A-6336 Langkampfen
ÖSTERREICH

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Erelzi in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des

Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat, in dem Erelzi auf den Markt kommt, sicherstellen, dass alle Ärzte, die voraussichtlich Erelzi verschreiben werden, Zugang zu dem folgenden Schulungsmaterial erhalten:

- **Schulungsmaterialien** für Ärzte und Patienten, in denen auf das Risiko von Medikationsfehlern eingegangen wird, und die folgende Schlüsselemente enthalten sollten:
 - Eine Schulungsanleitung, die die Schulung der Patienten im sicheren Gebrauch des Fertigpens erleichtern soll
 - Ein Demonstrationsgerät ohne Nadel
 - Material, das Ärzte daran erinnern soll, dass Erelzi nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 62,5 kg geeignet ist
 - Anleitende Materialien, die man an die Patienten austeilen soll (d. h. Hinweise zur Anwendung in der Packungsbeilage)
- Die **Patientenkarte** muss folgende Schlüsselemente enthalten:
 - Ein Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten jemals behandeln – einschließlich in einem Notfall –, dass der Patient Erelzi anwendet
 - Die Behandlung mit Erelzi kann das potenzielle Risiko von opportunistischen Infektionen und Tuberkulose (TB) sowie einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) erhöhen
 - Anzeichen oder Symptome, die Anlass zu Sicherheitsbedenken geben können, und wann ein Arzt aufzusuchen ist
 - Kontaktinformationen des Arztes, der Erelzi verschrieben hat
 - Betonung der Notwendigkeit, den Namen des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER EINZELPACKUNG – 25 MG FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid,
Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze mit Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

4 Fertigspritzen mit Nadelschutz

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/001

EU/1/17/1195/002

EU/1/17/1195/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.ernelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX) – 25 MG FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 12 (3 Packungen à 4) Fertigspritzen mit Nadelschutz

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.arelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG
(OHNE BLUE BOX) – 25 MG FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid,
Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Fertigspritzen mit Nadelschutz. Teil einer Bündelpackung.
Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.arelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**ANGABEN AUF DER SCHUTZFOLIE FÜR DIE KUNSTSTOFFSCHALE – 25 MG
FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 25 mg
Injektion
etanercept

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

SC

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER FERTIGSPRITZE – 25 MG FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Erelzi 25 mg
Injektion
Etanercept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER EINZELPACKUNG – 50 MG FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid,
Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze mit Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

4 Fertigspritzen mit Nadelschutz

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/005

EU/1/17/1195/006

EU/1/17/1195/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

„QR-Code“ + <www.ernelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX) – 50 MG FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 12 (3 Packungen à 4) Fertigspritzen mit Nadelschutz

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.arelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) – 50 MG FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid,
Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Fertigspritzen mit Nadelschutz. Teil einer Bündelpackung.
Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.arelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**ANGABEN AUF DER SCHUTZFOLIE FÜR DIE KUNSTSTOFFSCHALE – 50 MG
FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 50 mg
Injektion
etanercept

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

SC

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER FERTIGSPRITZE – 50 MG FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Erelzi 50 mg
Injektion
Etanercept
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER EINZELPACKUNG – 50 MG FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid,
Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigpen (SensoReady)

2 Fertigpens (SensoReady)

4 Fertigpens (SensoReady)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Den Fertigpen (SensoReady) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigpens (SensoReady) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/009
EU/1/17/1195/010
EU/1/17/1195/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.erelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX) – 50 MG FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 12 (3 Packungen à 4) Fertigpens (SensioReady)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.arelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX) – 50 MG FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen
Etanercept

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind:
Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid,
Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Fertigpens (SensoReady). Teil einer Bündelpackung.
Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.
Subkutane Anwendung.

Injektion:
Warten Sie vor der Anwendung 15 bis 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1195/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

„QR-Code“ + <www.arelzi.eu>

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Erelzi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ANGABEN AUF DEM ETIKETT DES FERTIGPENS – 50 MG FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Erelzi 50 mg
Injektion
etanercept
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Erelzi 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Erelzi 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Etanercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage (beide Seiten) sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Erelzi beachten sollten.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder einem von Ihnen betreuten Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder das von Ihnen betreute Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Erelzi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Erelzi beachten?
3. Wie ist Erelzi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Erelzi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung einer Erelzi-Fertigspritze (siehe Rückseite)

1. Was ist Erelzi und wofür wird es angewendet?

Erelzi enthält den Wirkstoff Etanercept.

Erelzi ist ein Arzneimittel, das aus zwei menschlichen Proteinen gewonnen wird. Es blockiert die Aktivität eines anderen Proteins im Körper, welches zu Entzündungen führt. Erelzi reduziert die Entzündung, die mit bestimmten Krankheiten einhergeht.

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann Erelzi bei den folgenden Erkrankungen eingesetzt werden:

- mittelschwere oder schwere **rheumatoide Arthritis**,
- **Psoriasis-Arthritis**,
- schwere **axiale Spondyloarthritis** einschließlich **Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis)**,
- mittelschwere oder schwere **Psoriasis**.

Erelzi wird jeweils gewöhnlich dann eingesetzt, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der **rheumatoiden Arthritis** wird Erelzi in der Regel in Kombination mit Methotrexat eingesetzt, obwohl es ebenso allein angewendet werden kann, wenn eine Behandlung mit Methotrexat für Sie nicht geeignet ist. Unabhängig davon, ob es allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet

wird, kann Erelzi das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

Erelzi kann bei Patienten mit **Psoriasis-Arthritis** mit mehrfacher Gelenkbeteiligung die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten verbessern.

Bei Patienten mit **mehrfachen symmetrischen schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken** (z. B. Hände, Handgelenke und Füße) kann Erelzi die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

Erelzi wird ebenfalls zur Behandlung folgender Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verordnet:

- Bei folgenden Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam war oder nicht geeignet ist:
 - Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg.
 - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg.
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind.
- Schwere Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg, die unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere systemische Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Erelzi beachten?

Erelzi darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind **allergisch gegen Etanercept** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen **Bestandteile von Erelzi** sind. Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Erelzi nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an einer Sepsis genannten **schwerwiegenden Blutinfektion** erkrankt sind oder bei Ihnen oder dem Kind das Risiko einer Sepsis besteht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an **irgendeiner Infektion** leiden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Erelzi anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Erelzi nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- **Infektionen/Operationen:** Wenn sich bei Ihnen oder dem Kind eine neue Infektion entwickelt oder ein größerer chirurgischer Eingriff bevorsteht, möchte Ihr Arzt die Behandlung mit Erelzi eventuell überwachen.
- **Infektionen/Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind in der Vergangenheit an wiederkehrenden Infektionen litten bzw. wenn Sie oder das Kind an Diabetes oder anderen Krankheiten leiden, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- **Infektionen/Überwachung:** Informieren Sie Ihren Arzt über kürzlich unternommene Reisen außerhalb Europas. Wenn Sie oder das Kind Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost

oder Husten entwickeln, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, Sie oder das Kind weiterhin bezüglich vorhandener Infektionen zu überwachen, nachdem Sie oder das Kind die Anwendung von Erelzi beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit Erelzi behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit Erelzi beginnt. Dies kann die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgenaufnahme des Brustraums und einen Tuberkulintest einschließen. Die Durchführung dieser Tests sollte im Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie oder das Kind jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem gestanden haben, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- **Hepatitis B:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind Hepatitis B haben oder jemals hatten. Ihr Arzt sollte einen Hepatitis-B-Test durchführen, bevor Sie oder das Kind mit einer Erelzi-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit Erelzi kann es bei Patienten, die schon einmal mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert waren, zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie die Anwendung von Erelzi beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die Erelzi-Therapie überwachen, wenn sich die Infektion verschlechtert.
- **Bluterkrankungen:** Suchen Sie beim Auftreten eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bei sich oder dem Kind unverzüglich einen Arzt auf: anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Bluterguss, Blutung oder Blässe. Diese Symptome können auf möglicherweise lebensbedrohliche Bluterkrankungen hinweisen, bei denen die Anwendung von Erelzi unterbrochen werden muss.
- **Erkrankungen des Nervensystems und des Auges:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an multipler Sklerose, Optikusneuritis (Sehnervenentzündung) oder Querschnittsmyelitis (Entzündung des Rückenmarks) leiden. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob eine Behandlung mit Erelzi geeignet ist.
- **Herzschwäche (Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder der des Kindes eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen Erelzi mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.
- **Krebs:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein Lymphom (eine Art von Blutkrebs) oder eine andere Krebsart haben oder jemals hatten, bevor Ihnen Erelzi verabreicht wird. Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die bereits über einen langen Zeitraum erkrankt sind, haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, als der Durchschnitt.
Kinder und Erwachsene, die mit Erelzi behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln.
Einige Kinder und jugendliche Patienten, die Erelzi oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie Erelzi wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten.
Einige Patienten, die Erelzi erhalten hatten, entwickelten Hautkrebs. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen oder dem Kind Veränderungen der Haut oder Hautwucherungen entwickeln.
- **Windpocken:** Wenn während der Behandlung mit Erelzi für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** Erelzi sollte nicht zur Behandlung einer durch Alkoholmissbrauch verursachten Hepatitis angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des von Ihnen betreuten Kindes Alkoholmissbrauch bekannt ist.
- **Wegener-Granulomatose:** Erelzi wird nicht zur Behandlung der Wegener-Granulomatose, einer seltenen Entzündungskrankheit, empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls diese Krankheit bei Ihnen oder dem von Ihnen betreuten Kind diagnostiziert wurde.
- **Arzneimittel gegen Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Diabetes erkrankt sind bzw. Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes einnehmen. Ihr Arzt wird

gegebenenfalls entscheiden, ob Sie oder das Kind während der Erelzi-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

- **Impfungen:** Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Erelzi-Therapie nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.

Kinder und Jugendliche

Erelzi ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg geeignet.

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der Erelzi-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit Erelzi nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.
- **Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD):** Bei mit Erelzi behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gab es Fälle von IBD. Teilen Sie dem Arzt mit, wenn bei dem Kind Bauchkrämpfe und -schmerzen jedweder Art, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl auftreten.

Im Allgemeinen sollte Erelzi bei Kindern mit Polyarthrit oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren oder einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren oder einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg nicht angewendet werden.

Anwendung von Erelzi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin) oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn sie nicht vom Arzt verschrieben worden sind.

Sie oder das Kind sollten Erelzi **nicht** zusammen mit Arzneimitteln **anwenden**, die den Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Erelzi-Therapie und für drei Wochen nach Ende der Therapie eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Die Anwendung von Erelzi während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Wenn Sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie während der Schwangerschaft Erelzi erhalten haben, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Zudem wurden in einer Studie bei Müttern, die während der Schwangerschaft Etanercept erhalten hatten, mehr Geburtsfehler beobachtet als bei Müttern, die kein Etanercept bzw. andere, gleichartige Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhalten hatten. Es wurde jedoch nicht über einen bestimmten Typ Geburtsfehler berichtet. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von Erelzi während der Schwangerschaft informieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Mit Erelzi behandelte Frauen sollten nicht stillen, da Erelzi in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Informationen dazu vor, ob die Anwendung von Erelzi die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Erelzi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25 mg oder 50 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Erelzi anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Erelzi zu stark oder zu schwach ist.

Erelzi ist in den Stärken 25 mg und 50 mg erhältlich..

Anwendung bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren)

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich Morbus Bechterew

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Erelzi oder einmal wöchentlich 50 mg Erelzi und wird als Injektion unter die Haut gegeben. Jedoch kann Ihr Arzt andere Zeitabstände festlegen, in denen Erelzi zu injizieren ist.

Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Medikament) entscheiden, wie lange Sie Erelzi anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte Erelzi nach 12 Wochen keine Wirkung auf Ihre Erkrankung haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Dosis und Dosierhäufigkeit für das Kind oder den Jugendlichen hängen vom Körpergewicht und der Erkrankung ab. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für das Kind festlegen und eine geeignete Stärke von Etanercept verschreiben. Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg kann eine Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg verabreicht werden, indem eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit feststehender Dosis verwendet wird.

Andere Etanercept-haltige Arzneimittel, die eine für Kinder geeignete Dosisstärke enthalten, sind erhältlich.

Bei einer Polyarthritis oder erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal

wöchentlich 50 mg.

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg ist die übliche Dosis 50 mg und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte Erelzi nach 12 Wochen keine Wirkung auf die Erkrankung des Kindes haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Der Arzt wird Ihnen detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung und Abmessung der geeigneten Dosis geben.

Art der Anwendung

Erelzi wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

Eine vollständige Anleitung zur Erelzi-Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung einer Erelzi-Fertigspritze“.

Mischen Sie die Erelzi-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

Es kann hilfreich sein, sich zur Gedächtnisstütze in ein Tagebuch zu schreiben, an welchem (welchen) Wochentag(en) Erelzi angewendet werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von Erelzi angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr Erelzi angewendet haben, als Sie sollten (entweder weil Sie bei einer Einzelgabe zu viel injiziert haben oder weil Sie es zu häufig angewendet haben), **wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker**. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn er leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Erelzi vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese injizieren, sobald Ihnen dies auffällt, außer wenn die nächste geplante Dosis für den nächsten Tag vorgesehen ist; in diesem Fall sollten Sie die versäumte Dosis auslassen. Fahren Sie dann mit der Injektion des Arzneimittels am (an den) üblichen Tag(en) fort. Sollten Sie den Fehler erst am Tag der nächsten Injektion bemerken, verwenden Sie keine doppelte Dosis (2 Dosen am selben Tag), um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von Erelzi abbrechen

Nach dem Absetzen können Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, injizieren Sie kein Erelzi mehr. **Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme:**

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellungen in Gesicht oder Rachen, von Händen oder Füßen
- Nervosität oder Ängstlichkeit, pochendes Empfinden oder plötzliche Hautrötung und/ oder

- Wärmegefühl
- schwerer Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken)

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten selten auf. Jedoch kann jedes der oben aufgeführten Symptome ein Hinweis auf eine allergische Reaktion auf Erelzi sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, benötigen Sie oder Ihr Kind möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion** (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen und Blutinfektion), wie hohes Fieber, das mit Husten, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Schwäche oder heißen, roten, schmerzhaften, entzündeten Bereichen an Haut oder Gelenken einhergehen kann;
- Anzeichen von **Erkrankungen des Blutes**, wie Blutung, Bluterguss oder Blässe;
- Anzeichen von **Erkrankungen des Nervensystems**, wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Änderung des Sehvermögens, Augenschmerzen oder Auftreten von Schwäche in einem Arm oder Bein;
- Anzeichen von **Herzschwäche (Herzinsuffizienz)** oder sich **verschlechternder Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**, wie Erschöpfung oder Kurzatmigkeit unter Belastung, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke, Druckgefühl im Halsbereich oder Völlegefühl im Bauch, nächtliche Kurzatmigkeit oder nächtliches Husten, Blaufärbung der Nägel oder im Lippenbereich;
- Anzeichen von **Krebs**: Krebs kann jeden Teil des Körpers betreffen, einschließlich Haut und Blut. Mögliche Anzeichen hängen von Art und Ort der Krebserkrankung ab. Diese Anzeichen sind u. a. Gewichtsverlust, Fieber, Schwellung (mit oder ohne Schmerzen), andauernder Husten, Auftreten von Knoten oder Wucherungen auf der Haut;
- Anzeichen von **Autoimmunreaktionen** (hierbei werden Antikörper gebildet, die normales Körpergewebe schädigen können) wie z. B. Schmerz, Juckreiz, Schwächegefühl, unnormales Atmen, Denken, Fühlen oder Sehen;
- Anzeichen eines **Lupus-** oder Lupus-ähnlichen Syndroms, wie z. B. Gewichtsveränderungen, anhaltender Ausschlag, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen oder Müdigkeit;
- Anzeichen von **Entzündungen der Blutgefäße** wie z. B. Schmerzen, Fieber, Rötung oder Überwärmung der Haut oder Juckreiz.

Diese Nebenwirkungen treten gelegentlich oder selten auf. Sie sind aber schwerwiegend (einige können in seltenen Fällen tödlich verlaufen). Wenn eines der oben aufgeführten Symptome auftritt, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Im Folgenden werden die bekannten Nebenwirkungen von Erelzi, gruppiert nach abnehmender Häufigkeit, aufgelistet:

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen), Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung). Reaktionen an der Injektionsstelle treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf. Einige Patienten zeigten Reaktionen an vorhergehenden Injektionsstellen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
Allergische Reaktionen, Fieber, Juckreiz, gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern)
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Verminderte Anzahl der Blutplättchen, Hautkrebs (ausgenommen Melanome), lokal begrenzte

Hautschwellung (Angioödem), Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken), Augenentzündung, Psoriasis (neu oder verschlechtert), Hautausschlag, Entzündung oder Vernarbung der Lunge, Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe

- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen), Lymphom (eine Art von Blutkrebs), Melanom (eine Form von Hautkrebs), kombinierte Verminderung der Anzahl der Blutplättchen sowie roter und weißer Blutkörperchen, Erkrankungen des Nervensystems (mit schwerer Muskelschwäche und ähnlichen Krankheitszeichen und Symptomen wie bei multipler Sklerose, Sehnervenentzündung oder Entzündung des Rückenmarks), Tuberkulose, Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Krampfanfälle, Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen), erhöhte Leberwerte, Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann, Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis), Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose), opportunistische Infektionen (Infektionen, die aufgrund eines geschwächten Immunsystems auftreten)
- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):
Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen, Nervenschädigungen, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (eine schwerwiegende Erkrankung, die die Atmung beeinflussen und Organe im Körper schädigen kann), toxisch-epidermale Nekrolyse (eine lebensbedrohliche Hauterkrankung)
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs), Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs), übermäßige Aktivierung von weißen Blutkörperchen verbunden mit Entzündung (Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom), Wiederauftreten von Hepatitis B (eine Leberinfektion); Verschlechterung einer Erkrankung, die Dermatomyositis genannt wird (Muskelentzündung und -schwäche, die mit Hautveränderungen einhergehen), Listeriose (eine bakterielle Infektion)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind den oben beschriebenen ähnlich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Erelzi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Etikett der Fertigspritze nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

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

Nachdem Sie eine Spritze aus dem Kühlschrank genommen haben, **warten Sie ca. 15 bis 30 Minuten, damit die Erelzi-Lösung in der Spritze Raumtemperatur erreichen kann.** Erwärmen Sie Erelzi nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Erelzi kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Erelzi muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie Erelzi aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem Erelzi vernichtet werden sollte (nicht mehr als 4 Wochen nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung in der Spritze. Sie muss klar oder leicht schillernd, farblos bis leicht gelblich sein und kann kleine weiße oder fast lichtdurchlässige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Erelzi normal. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält. Wenn Sie über das Aussehen der Lösung besorgt sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Erelzi enthält

Der Wirkstoff ist Etanercept.

Eine Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept oder 50 mg Etanercept.

Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Erelzi aussieht und Inhalt der Packung

Erelzi ist als Fertigspritze erhältlich. Sie enthält eine klare oder leicht schillernde, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung (Injektion). Jede Packung enthält 1, 2 oder 4 Fertigspritzen mit Nadelschutz. Bündelpackungen enthalten 12 (3 Packungen à 4) Fertigspritzen mit Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich

Hersteller

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Österreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

7. Hinweise zur Anwendung einer Erelzi-Fertigspritze

Lesen Sie diese Hinweise vor der Injektion VOLLSTÄNDIG durch. Diese Informationen sind auch unter www.ernelzi.eu und durch Scannen des folgenden QR-Codes verfügbar.



www.ernelzi.eu

Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, wenn Sie zuvor nicht von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker geschult wurden. Der Umkarton enthält eine oder mehrere Erelzi-Fertigspritze(n), die einzeln in Blisterpackungen aus Plastik versiegelt ist (sind).

NICHT VERWENDEN



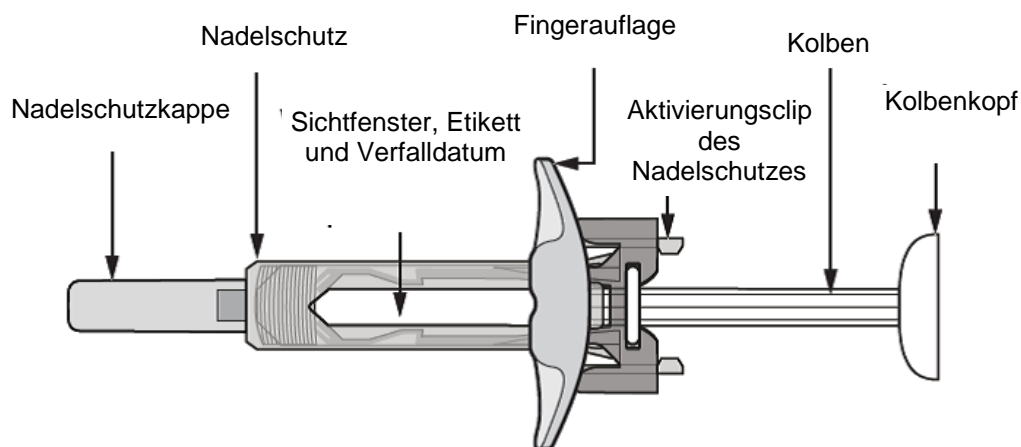
In dieser Konfiguration ist der Nadelschutz **AKTIVIERT** – Sie dürfen die Fertigspritze **NICHT VERWENDEN**.

EINSATZBEREIT



In dieser Konfiguration ist der Nadelschutz **NICHT AKTIVIERT** und die Fertigspritze ist einsatzbereit.

Ihre Erelzi-Fertigspritze mit Nadelschutz und zusätzlicher Fingerauflage



Nachdem das Arzneimittel injiziert wurde, wird der Nadelschutz aktiviert, sodass die Nadel umhüllt wird. Dies soll medizinisches Fachpersonal, Patienten, die sich ärztlich verordnete Arzneimittel selbst injizieren, sowie Menschen, die Patienten bei der Selbstinjektion helfen, besser vor versehentlichen Nadelstichverletzungen schützen.

Was Sie vor der Injektion zusätzlich benötigen:

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Mull
- Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände.



Wichtige Sicherheitsinformationen

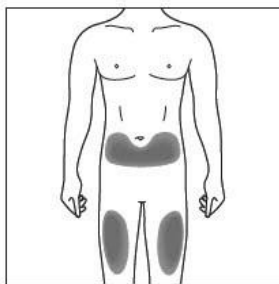
Vorsicht: Bewahren Sie die Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf.

1. Öffnen Sie den Umkarton erst, wenn Sie bereit für die Anwendung dieses Arzneimittels sind.
2. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn das Siegel der Blisterpackung beschädigt ist, da die Anwendung eventuell nicht mehr sicher ist.
3. Sie dürfen die Fertigspritze nicht schütteln.
4. Lassen Sie die Fertigspritze nie an Orten liegen, an denen sie von anderen manipuliert werden könnte.
5. Die Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, der aktiviert wird, um die Nadel nach Ende der Injektion abzudecken. Der Nadelschutz hilft bei der Vermeidung von Nadelstichverletzungen bei Personen, die die Fertigspritze handhaben. Achten Sie darauf, dass Sie die Aktivierungsclips des Nadelschutzes vor der Anwendung nicht berühren. Wenn Sie diese berühren, könnte der Nadelschutz zu früh aktiviert werden.
6. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst unmittelbar bevor Sie sich die Injektion verabreichen.
7. Die Fertigspritze kann nicht wiederverwendet werden. Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze sofort nach der Anwendung in einem Sicherheitsbehälter für spitze Gegenstände.

Aufbewahrung der Erelzi-Fertigspritze

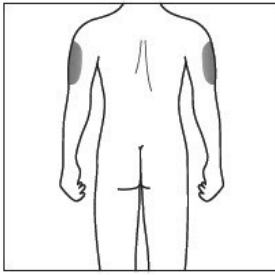
1. Bewahren Sie dieses Arzneimittel im verschlossenen Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). NICHT EINFRIEREN.
2. Denken Sie daran, die Blisterpackung vor der Vorbereitung zur Injektion aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit sie Raumtemperatur annimmt (15-30 Minuten).
3. Sie dürfen die Fertigspritze nach dem Verfalldatum, das auf dem Umkarton oder dem Etikett der Spritze (hinter „verwendbar bis“ bzw. „EXP“) angegeben ist, nicht mehr verwenden. Wenn das Verfalldatum überschritten ist, bringen Sie die gesamte Packung zur Apotheke zurück.

Die Injektionsstelle



Die Injektionsstelle ist derjenige Bereich Ihres Körpers, an dem Sie die Fertigspritze anwenden.

- Der empfohlene Bereich ist die Vorderseite Ihrer Oberschenkel. Sie können die Injektion auch im unteren Bauchbereich vornehmen, **nicht** jedoch in einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.
- Wechseln Sie bei jeder Injektion die Injektionsstelle.
- Nicht an Stellen injizieren, an denen die Haut empfindlich, gerötet, schuppig oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen sind zu vermeiden. Wenn Sie Psoriasis haben, dürfen Sie das Arzneimittel NICHT direkt in erhabene, verdickte, gerötete oder schuppige Hautbereiche oder Läsionen („Psoriasis-Hautläsionen“) injizieren.

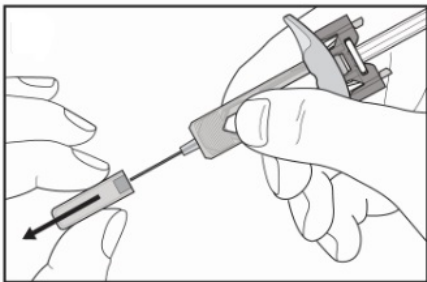


Falls ein Betreuer Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen.

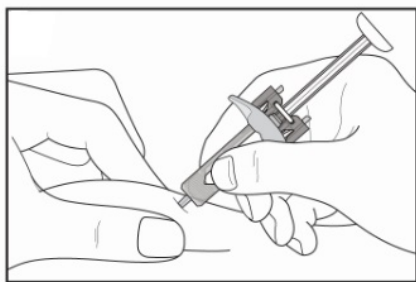
Vorbereitung der Erelzi-Fertigspritze

1. Nehmen Sie die Blisterpackung aus dem Kühlschrank und lassen Sie sie **ungeöffnet** etwa 15-30 Minuten liegen, damit sie Raumtemperatur annimmt.
2. Wenn Sie für die Anwendung der Fertigspritze bereit sind, öffnen Sie die Blisterpackung und waschen Sie sich gründlich die Hände mit Wasser und Seife.
3. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer.
4. Nehmen Sie die Fertigspritze aus der Blisterpackung.
5. Kontrollieren Sie die Fertigspritze. Die Flüssigkeit sollte klar oder leicht schillernd, farblos bis leicht gelblich sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Erelzi normal. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit trübe erscheint, verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält. Nicht verwenden, wenn die Fertigspritze beschädigt oder der Nadelschutz aktiviert ist. In all diesen Fällen bringen Sie die gesamte Packung zur Apotheke zurück.

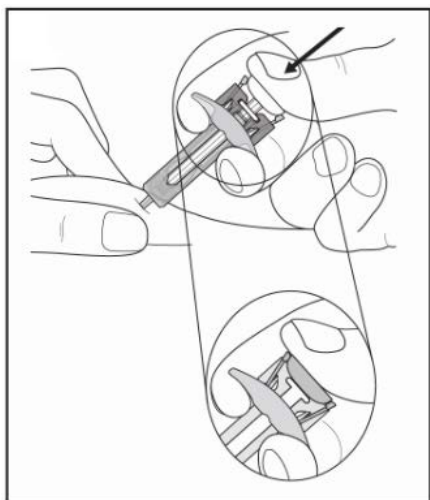
Wie wird die Erelzi-Fertigspritze angewendet?



Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Fertigspritze. Entsorgen Sie die Nadelschutzkappe. An der Nadelspitze kann ein Flüssigkeitstropfen zu sehen sein. Dies ist normal.

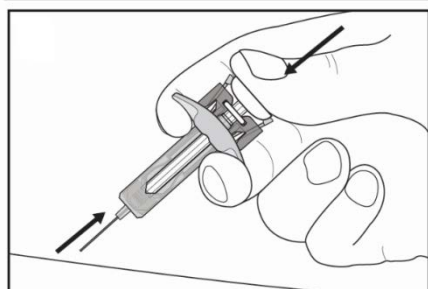


Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig zusammen und stechen Sie die Nadel ein, wie in der Abbildung dargestellt. Drücken Sie die Nadel vollständig hinein, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht werden kann.

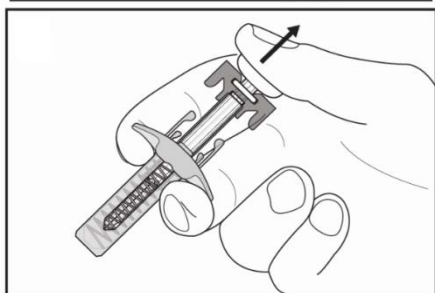


Halten Sie die Fingerauflage der Fertigspritze wie gezeigt fest. Drücken Sie den Kolben **langsam so weit wie möglich** hinein, bis sich der Kolbenkopf direkt zwischen den Aktivierungsclips des Nadelschutzes befindet.

Halten Sie den Kolben vollständig nach unten gedrückt, während Sie die Spritze 5 Sekunden lang in dieser Position halten.



Halten Sie den Kolben vollständig gedrückt und ziehen Sie die Nadel vorsichtig und gerade aus der Injektionsstelle heraus.



Lassen Sie den Kolben langsam los und lassen Sie den Nadelschutz automatisch die Nadel umhüllen.

An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Sie können mit einem Wattebausch oder Mull 10 Sekunden lang auf die Injektionsstelle drücken. An der Injektionsstelle nicht reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.

Hinweise zur Entsorgung



Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze in einem Sicherheitsbehälter (verschließbarer, durchstichsicherer Behälter). Zu Ihrer und der Sicherheit und Gesundheit anderer dürfen Nadeln und gebrauchte Spritzen **niemals** wiederverwendet werden.

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder einem Apotheker, die/der mit der Erelzi-Behandlung vertraut ist.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Erelzi 50 mg Injektionslösung im Fertigpen Etanercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Erelzi beachten sollten.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder einem von Ihnen betreuten Kind verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie oder das von Ihnen betreute Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Erelzi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Erelzi beachten?
3. Wie ist Erelzi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Erelzi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung des Erelzi SensoReady-Pens

1. Was ist Erelzi und wofür wird es angewendet?

Erelzi enthält den Wirkstoff Etanercept.

Erelzi ist ein Arzneimittel, das aus zwei menschlichen Proteinen gewonnen wird. Es blockiert die Aktivität eines anderen Proteins im Körper, welches zu Entzündungen führt. Erelzi reduziert die Entzündung, die mit bestimmten Krankheiten einhergeht.

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann Erelzi bei den folgenden Erkrankungen eingesetzt werden:

- mittelschwere oder schwere **rheumatoide Arthritis**,
- **Psoriasis-Arthritis**,
- schwere **axiale Spondyloarthritis** einschließlich **Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis)**,
- mittelschwere oder schwere **Psoriasis**.

Erelzi wird jeweils gewöhnlich dann eingesetzt, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der **rheumatoiden Arthritis** wird Erelzi in der Regel in Kombination mit Methotrexat eingesetzt, obwohl es ebenso allein angewendet werden kann, wenn eine Behandlung mit Methotrexat für Sie nicht geeignet ist. Unabhängig davon, ob es allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wird, kann Erelzi das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

Erelzi kann bei Patienten mit **Psoriasis-Arthritis** mit mehrfacher Gelenkbeteiligung die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten verbessern.

Bei Patienten mit **mehrfachen symmetrischen schmerzhaften oder geschwollenen Gelenken** (z. B. Hände, Handgelenke und Füße) kann Erelzi die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

Erelzi wird ebenfalls zur Behandlung folgender Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen verordnet:

- Bei folgenden Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis, wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht ausreichend wirksam war oder nicht geeignet ist:
 - Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg.
 - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg.
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind.
- Schwere Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg, die unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere systemische Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Erelzi beachten?

Erelzi darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind **allergisch gegen Etanercept** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen **Bestandteile von Erelzi** sind. Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Erelzi nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an einer Sepsis genannten **schwerwiegenden Blutinfektion** erkrankt sind oder bei Ihnen oder dem Kind das Risiko einer Sepsis besteht. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- wenn Sie oder das Kind an **irgendeiner Infektion** leiden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Erelzi anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Erelzi nicht mehr und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- **Infektionen/Operationen:** Wenn sich bei Ihnen oder dem Kind eine neue Infektion entwickelt oder ein größerer chirurgischer Eingriff bevorsteht, möchte Ihr Arzt die Behandlung mit Erelzi eventuell überwachen.
- **Infektionen/Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind in der Vergangenheit an wiederkehrenden Infektionen litten bzw. wenn Sie oder das Kind an Diabetes oder anderen Krankheiten leiden, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- **Infektionen/Überwachung:** Informieren Sie Ihren Arzt über kürzlich unternommene Reisen außerhalb Europas. Wenn Sie oder das Kind Symptome einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Husten entwickeln, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, Sie oder das Kind weiterhin bezüglich vorhandener Infektionen zu überwachen,

nachdem Sie oder das Kind die Anwendung von Erelzi beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit Erelzi behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit Erelzi beginnt. Dies kann die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte, eine Röntgenaufnahme des Brustraums und einen Tuberkulintest einschließen. Die Durchführung dieser Tests sollte im Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie oder das Kind jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt zu jemandem gestanden haben, der Tuberkulose hatte. Sollten Symptome einer Tuberkulose (wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- **Hepatitis B:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind Hepatitis B haben oder jemals hatten. Ihr Arzt sollte einen Hepatitis-B-Test durchführen, bevor Sie oder das Kind mit einer Erelzi-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit Erelzi kann es bei Patienten, die schon einmal mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert waren, zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie die Anwendung von Erelzi beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die Erelzi-Therapie überwachen, wenn sich die Infektion verschlechtert.
- **Bluterkrankungen:** Suchen Sie beim Auftreten eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bei sich oder dem Kind unverzüglich einen Arzt auf: anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Bluterguss, Blutung oder Blässe. Diese Symptome können auf möglicherweise lebensbedrohliche Bluterkrankungen hinweisen, bei denen die Anwendung von Erelzi unterbrochen werden muss.
- **Erkrankungen des Nervensystems und des Auges:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an multipler Sklerose, Optikusneuritis (Sehnervenentzündung) oder Querschnittsmyelitis (Entzündung des Rückenmarks) leiden. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob eine Behandlung mit Erelzi geeignet ist.
- **Herzschwäche (Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder der des Kindes eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen Erelzi mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.
- **Krebs:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ein Lymphom (eine Art von Blutkrebs) oder eine andere Krebsart haben oder jemals hatten, bevor Ihnen Erelzi verabreicht wird. Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die bereits über einen langen Zeitraum erkrankt sind, haben möglicherweise ein höheres Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, als der Durchschnitt.
Kinder und Erwachsene, die mit Erelzi behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln.
Einige Kinder und jugendliche Patienten, die Erelzi oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie Erelzi wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten.
Einige Patienten, die Erelzi erhalten hatten, entwickelten Hautkrebs. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen oder dem Kind Veränderungen der Haut oder Hautwucherungen entwickeln.
- **Windpocken:** Wenn während der Behandlung mit Erelzi für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** Erelzi sollte nicht zur Behandlung einer durch Alkoholmissbrauch verursachten Hepatitis angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder in der des von Ihnen betreuten Kindes Alkoholmissbrauch bekannt ist.
- **Wegener-Granulomatose:** Erelzi wird nicht zur Behandlung der Wegener-Granulomatose, einer seltenen Entzündungskrankheit, empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls diese Krankheit bei Ihnen oder dem von Ihnen betreuten Kind diagnostiziert wurde.
- **Arzneimittel gegen Diabetes:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Diabetes erkrankt sind bzw. Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes einnehmen. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, ob Sie oder das Kind während der Erelzi-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

- **Impfungen:** Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Erelzi-Therapie nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.

Kinder und Jugendliche

Erelzi ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg geeignet.

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der Erelzi-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein oraler Polioimpfstoff (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit Erelzi nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.
- **Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD):** Bei mit Erelzi behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) gab es Fälle von IBD. Teilen Sie dem Arzt mit, wenn bei dem Kind Bauchkrämpfe und -schmerzen jedweder Art, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl auftreten.

Im Allgemeinen sollte Erelzi bei Kindern mit Polyarthrititis oder erweiterter (extended) Oligoarthrititis im Alter unter 2 Jahren oder einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren oder einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg nicht angewendet werden.

Anwendung von Erelzi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin) oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn sie nicht vom Arzt verschrieben worden sind.

Sie oder das Kind sollten Erelzi **nicht** zusammen mit Arzneimitteln **anwenden**, die den Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Erelzi-Therapie und für drei Wochen nach Ende der Therapie eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Die Anwendung von Erelzi während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Wenn Sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie während der Schwangerschaft Erelzi erhalten haben, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Zudem wurden in einer Studie bei Müttern, die während der Schwangerschaft Etanercept erhalten hatten, mehr Geburtsfehler beobachtet als bei Müttern, die kein Etanercept bzw. andere, gleichartige Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhalten hatten. Es wurde jedoch nicht über einen bestimmten Typ Geburtsfehler berichtet. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von Erelzi während der Schwangerschaft informieren (weitere Informationen siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Mit Erelzi behandelte Frauen sollten nicht stillen, da Erelzi in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Informationen dazu vor, ob die Anwendung von Erelzi die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Erelzi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 50 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Erelzi anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Erelzi zu stark oder zu schwach ist.

Ihnen wurde Erelzi in einer Stärke von 50 mg verschrieben. Für Dosen von 25 mg ist Erelzi in der Stärke 25 mg erhältlich.

Anwendung bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren)

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich Morbus Bechterew

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Erelzi oder einmal wöchentlich 50 mg Erelzi und wird als Injektion unter die Haut gegeben. Jedoch kann Ihr Arzt andere Zeitabstände festlegen, in denen Erelzi zu injizieren ist.

Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Medikament) entscheiden, wie lange Sie Erelzi anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte Erelzi nach 12 Wochen keine Wirkung auf Ihre Erkrankung haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Dosis und Dosierhäufigkeit für das Kind oder den Jugendlichen hängen vom Körpergewicht und der Erkrankung ab. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für das Kind festlegen und eine geeignete Stärke von Etanercept verschreiben. Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg kann eine Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg verabreicht werden, indem eine Fertigspritze oder ein Fertigpen mit feststehender Dosis verwendet wird.

Andere Etanercept-haltige Arzneimittel, die eine für Kinder geeignete Dosisstärke enthalten, sind erhältlich.

Bei einer Polyarthritis oder erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht

von mindestens 62,5 kg beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 62,5 kg ist die übliche Dosis 50 mg und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte Erelzi nach 12 Wochen keine Wirkung auf die Erkrankung des Kindes haben, kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Anwendung dieses Arzneimittels zu beenden.

Der Arzt wird Ihnen detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung und Abmessung der geeigneten Dosis geben.

Art der Anwendung

Erelzi wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

Eine vollständige Anleitung zur Erelzi-Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung des Erelzi SensoReady-Pens“.

Mischen Sie die Erelzi-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

Es kann hilfreich sein, sich zur Gedächtnisstütze in ein Tagebuch zu schreiben, an welchem (welchen) Wochentag(en) Erelzi angewendet werden sollte.

Wenn Sie eine größere Menge von Erelzi angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie mehr Erelzi angewendet haben, als Sie sollten (entweder weil Sie bei einer Einzelgabe zu viel injiziert haben oder weil Sie es zu häufig angewendet haben), **wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker**. Nehmen Sie immer den Umkarton des Arzneimittels mit, auch wenn er leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Erelzi vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese injizieren, sobald Ihnen dies auffällt, außer wenn die nächste geplante Dosis für den nächsten Tag vorgesehen ist; in diesem Fall sollten Sie die versäumte Dosis auslassen. Fahren Sie dann mit der Injektion des Arzneimittels am (an den) üblichen Tag(en) fort. Sollten Sie den Fehler erst am Tag der nächsten Injektion bemerken, verwenden Sie keine doppelte Dosis (2 Dosen am selben Tag), um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von Erelzi abbrechen

Nach dem Absetzen können Ihre Symptome wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, injizieren Sie kein Erelzi mehr. **Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme:**

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellungen in Gesicht oder Rachen, von Händen oder Füßen

- Nervosität oder Ängstlichkeit, pochendes Empfinden oder plötzliche Hautrötung und/ oder Wärmegefühl
- schwerer Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken)

Schwerwiegende allergische Reaktionen treten selten auf. Jedoch kann jedes der oben aufgeführten Symptome ein Hinweis auf eine allergische Reaktion auf Erelzi sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, benötigen Sie oder Ihr Kind möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion** (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen und Blutinfektion), wie hohes Fieber, das mit Husten, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Schwäche oder heißen, roten, schmerzhaften, entzündeten Bereichen an Haut oder Gelenken einhergehen kann;
- Anzeichen von **Erkrankungen des Blutes**, wie Blutung, Bluterguss oder Blässe;
- Anzeichen von **Erkrankungen des Nervensystems**, wie Taubheitsgefühl oder Kribbeln, Änderung des Sehvermögens, Augenschmerzen oder Auftreten von Schwäche in einem Arm oder Bein;
- Anzeichen von **Herzschwäche (Herzinsuffizienz)** oder sich **verschlechternder Herzschwäche (Herzinsuffizienz)**, wie Erschöpfung oder Kurzatmigkeit unter Belastung, Schwellung im Bereich der Sprunggelenke, Druckgefühl im Halsbereich oder Völlegefühl im Bauch, nächtliche Kurzatmigkeit oder nächtliches Husten, Blaufärbung der Nägel oder im Lippenbereich;
- Anzeichen von **Krebs**: Krebs kann jeden Teil des Körpers betreffen, einschließlich Haut und Blut. Mögliche Anzeichen hängen von Art und Ort der Krebserkrankung ab. Diese Anzeichen sind u. a. Gewichtsverlust, Fieber, Schwellung (mit oder ohne Schmerzen), andauernder Husten, Auftreten von Knoten oder Wucherungen auf der Haut;
- Anzeichen von **Autoimmunreaktionen** (hierbei werden Antikörper gebildet, die normales Körpergewebe schädigen können) wie z. B. Schmerz, Juckreiz, Schwächegefühl, unnormales Atmen, Denken, Fühlen oder Sehen;
- Anzeichen eines **Lupus-** oder Lupus-ähnlichen Syndroms, wie z. B. Gewichtsveränderungen, anhaltender Ausschlag, Fieber, Gelenk- oder Muskelschmerzen oder Müdigkeit;
- Anzeichen von **Entzündungen der Blutgefäße** wie z. B. Schmerzen, Fieber, Rötung oder Überwärmung der Haut oder Juckreiz.

Diese Nebenwirkungen treten gelegentlich oder selten auf. Sie sind aber schwerwiegend (einige können in seltenen Fällen tödlich verlaufen). Wenn eines der oben aufgeführten Symptome auftritt, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Im Folgenden werden die bekannten Nebenwirkungen von Erelzi, gruppiert nach abnehmender Häufigkeit, aufgelistet:

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen), Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung). Reaktionen an der Injektionsstelle treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf. Einige Patienten zeigten Reaktionen an vorhergehenden Injektionsstellen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
Allergische Reaktionen, Fieber, Juckreiz, gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern)

- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Verminderte Anzahl der Blutplättchen, Hautkrebs (ausgenommen Melanome), lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem), Nesselsucht (ausgedehnte rote oder blasser, häufig juckende Hautflecken), Augenentzündung, Psoriasis (neu oder verschlechtert), Hautausschlag, Entzündung oder Vernarbung der Lunge, Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe
- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen), Lymphom (eine Art von Blutkrebs), Melanom (eine Form von Hautkrebs), kombinierte Verminderung der Anzahl der Blutplättchen sowie roter und weißer Blutkörperchen, Erkrankungen des Nervensystems (mit schwerer Muskelschwäche und ähnlichen Krankheitszeichen und Symptomen wie bei multipler Sklerose, Sehnervenentzündung oder Entzündung des Rückenmarks), Tuberkulose, verschlechterte Herzschwäche (kongestive Herzinsuffizienz), Krampfanfälle, Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen), erhöhte Leberwerte, Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann, Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis), Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose), opportunistische Infektionen (Infektionen, die aufgrund eines geschwächten Immunsystems auftreten)
- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):
Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen, Nervenschädigungen, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (eine schwerwiegende Erkrankung, die die Atmung beeinflussen und Organe im Körper schädigen kann), toxisch-epidermale Nekrolyse (eine lebensbedrohliche Hauterkrankung)
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs), Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs), übermäßige Aktivierung von weißen Blutkörperchen verbunden mit Entzündung (Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom), Wiederauftreten von Hepatitis B (eine Leberinfektion); Verschlechterung einer Erkrankung, die Dermatomyositis genannt wird (Muskelentzündung und -schwäche, die mit Hautveränderungen einhergehen), Listeriose (eine bakterielle Infektion)

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind den oben beschriebenen ähnlich.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Erelzi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Etikett des Fertigpens (SensoReady) nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

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

Nachdem Sie einen Fertigpen aus dem Kühlschrank genommen haben, **warten Sie ca. 15 bis 30 Minuten, damit die Erelzi-Lösung im Pen Raumtemperatur erreichen kann.** Erwärmen Sie Erelzi nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Erelzi kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Erelzi muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie Erelzi aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem Erelzi vernichtet werden sollte (nicht mehr als 4 Wochen nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung im Pen. Beim Blick durch das Sichtfenster muss sie klar oder leicht schillernd, farblos bis leicht gelblich sein und kann kleine weiße oder fast lichtdurchlässige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Erelzi normal. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält. Wenn Sie über das Aussehen der Lösung besorgt sind, fragen Sie Ihren Apotheker um Rat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Erelzi enthält

Der Wirkstoff ist Etanercept.
Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Sucrose, Lysinhydrochlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Erelzi aussieht und Inhalt der Packung

Erelzi ist als Injektionslösung im Fertigpen (SensoReady) erhältlich. Der SensoReady-Pen enthält eine klare oder leicht schillernde, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung (Injektion). Jede Packung enthält 1, 2 oder 4 Pens. Bündelpackungen enthalten 12 (3 Packungen à 4) Pens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österreich


Hersteller

Sandoz GmbH Schaftanau
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Österreich


Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

7. Hinweise zur Anwendung des Erelzi SensoReady-Pens



Lesen Sie diese Hinweise vor der Injektion VOLLSTÄNDIG durch.
Diese Informationen sind auch unter www.arelzi.eu und durch Scannen des folgenden QR-Codes verfügbar.



www.arelzi.eu

Diese Hinweise sollen Ihnen helfen, die Injektion mit dem Erelzi SensoReady-Pen korrekt vorzunehmen.
Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, wenn Sie zuvor nicht von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker geschult wurden.

Ihr Erelzi SensoReady-Pen:

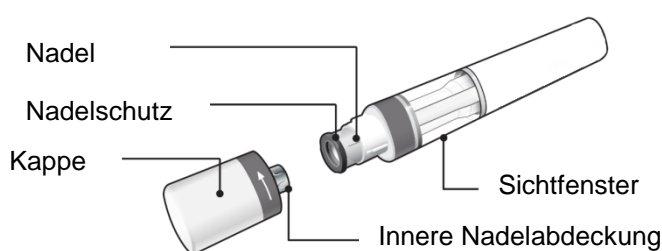


Abbildung des Erelzi SensoReady-Pens mit entfernter Kappe. Entfernen Sie die Kappe **erst**, wenn Sie für die Injektion bereit sind.

Bewahren Sie Ihren verpackten Pen im **Kühlschrank** (2 °C bis 8 °C) und **für Kinder unzugänglich** auf.

- Den Pen **nicht einfrieren**.
- Den Pen **nicht schütteln**.
- Den Pen nicht verwenden, wenn er mit entfernter Kappe **heruntergefallen** ist.

Für eine angenehmere Injektion nehmen Sie den Pen **15-30 Minuten vor der Injektion** aus dem Kühlschrank, damit er Raumtemperatur annimmt.

Was Sie für Ihre Injektion benötigen:

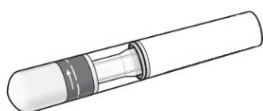
In der Packung enthalten:

Ein neuer und unbenutzter Erelzi SensoReady-Pen.

Nicht in der Packung enthalten:

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Mull

- Sicherheitsbehälter für die Entsorgung spitzer Gegenstände

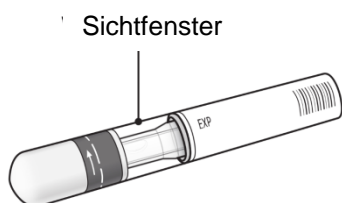


TUPFER



KANÜLEN

Vor Ihrer Injektion:



1. Wichtige Sicherheitskontrollen vor der Injektion:

Die Lösung muss klar oder leicht schillernd, farblos bis leicht gelblich sein und kann kleine weiße oder fast lichtdurchlässige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Erelzi normal.

Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt erscheint oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel aufweist.

Verwenden Sie den Pen nicht, wenn das **Verfalldatum** überschritten ist.

Nicht verwenden, wenn das Sicherheitssiegel beschädigt ist.

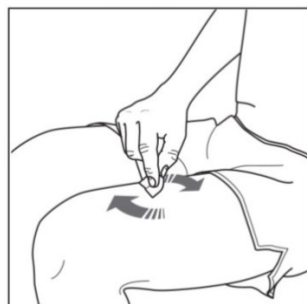
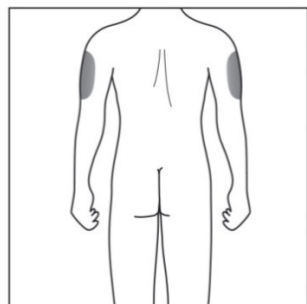
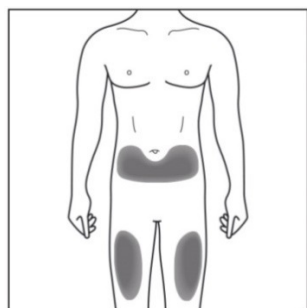
Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn der Pen eine dieser Sicherheitsanforderungen nicht erfüllt.

2a. Wählen Sie Ihre Injektionsstelle:

- Der empfohlene Bereich ist die Vorderseite Ihrer Oberschenkel. Sie können die Injektion auch im unteren Bauchbereich vornehmen, **nicht** jedoch in einem Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.
- Wechseln Sie bei jeder Injektion die Injektionsstelle.
- Nicht an Stellen injizieren, an denen die Haut empfindlich, gerötet, schuppig oder hart ist oder einen Bluterguss aufweist. Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen sind zu vermeiden. Wenn Sie Psoriasis haben, dürfen Sie das Arzneimittel NICHT direkt in erhabene, verdickte, gerötete oder schuppige Hautbereiche oder Läsionen („Psoriasis-Hautläsionen“) injizieren.

2b. Nur für Betreuer oder medizinisches Fachpersonal:

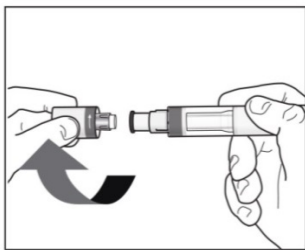
- Falls ein **Betreuer** oder **medizinisches Fachpersonal** Ihnen die Injektion verabreicht, kann die Injektion auch an der Außenseite der Oberarme erfolgen.



3. Reinigen Sie die Injektionsstelle:

- Waschen Sie sich die Hände mit warmem Wasser und Seife.
- Reinigen Sie die Injektionsstelle mit dem Alkoholtupfer mit einer kreisenden Bewegung. Lassen Sie die Stelle vor der Injektion trocknen.
- Berühren Sie den gereinigten Bereich vor der Injektion nicht mehr.

Ihre Injektion:



4. Entfernen Sie die Kappe:

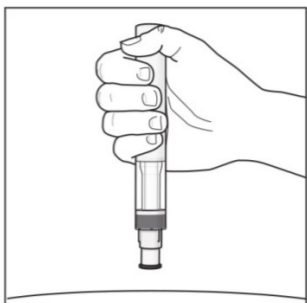
- Entfernen Sie die Kappe erst, wenn Sie für die Anwendung des Pens bereit sind.
- Drehen Sie die Kappe in Pfeilrichtung ab.
- Werfen Sie die Kappe weg, nachdem Sie sie entfernt haben.

Versuchen Sie nicht, die Kappe wieder aufzusetzen.

- Verwenden Sie den Pen innerhalb von 5 Minuten nach Entfernung der Kappe.

5. So halten Sie den Pen:

- Halten Sie den Pen im 90-Grad-Winkel zur gereinigten Injektionsstelle.



Richtig



Falsch

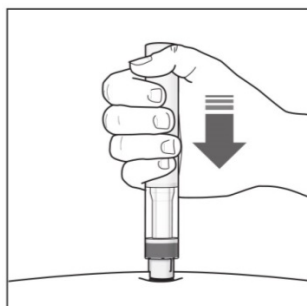


VOR DER INJEKTION MÜSSEN SIE FOLGENDES LESEN:

Während der Injektion hören Sie **2 laute Klicks**.

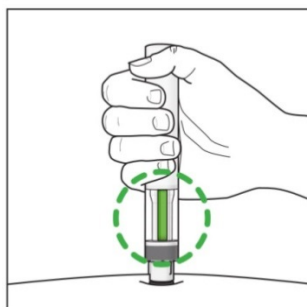
Der **1. Klick** zeigt an, dass die Injektion begonnen hat. Einige Sekunden danach zeigt ein **2. Klick** an, dass die Injektion **nahezu** abgeschlossen ist.

Sie müssen den Pen fest auf Ihre Haut gedrückt halten, bis ein **grüner Indikator** im Fenster erscheint und sich nicht mehr bewegt.



6. Beginnen Sie mit der Injektion:

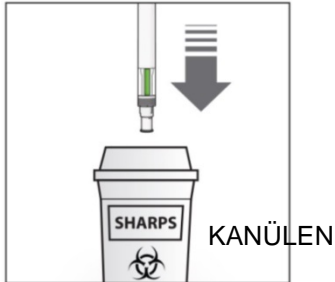
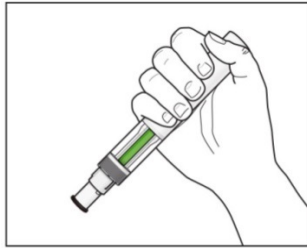
- Drücken Sie den Pen fest auf Ihre Haut, um mit der Injektion zu beginnen.
- Der **1. Klick** zeigt an, dass die Injektion begonnen hat.
- **Halten Sie den Pen fest auf Ihre Haut gedrückt.**
- Der **grüne Indikator** zeigt den Fortschritt der Injektion.



7. Schließen Sie Ihre Injektion ab:

- Achten Sie auf den **2. Klick**. Dieser zeigt an, dass die Injektion **fast** abgeschlossen ist.
- Vergewissern Sie sich, dass der **grüne Indikator** im Fenster erscheint und sich nicht mehr bewegt.
- Der Pen kann nun entfernt werden.

Nach Ihrer Injektion:



8. Kontrollieren Sie, ob der grüne Indikator im Fenster erscheint:

- Dies bedeutet, dass das Arzneimittel verabreicht wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn der grüne Indikator nicht sichtbar ist.
- An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Sie können mit einem Wattebausch oder Mull 10 Sekunden lang auf die Injektionsstelle drücken. An der Injektionsstelle nicht reiben. Falls nötig, können Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.

9. Entsorgung des Erelzi SensoReady-Pens:

- Entsorgen Sie den gebrauchten Pen in einem Sicherheitsbehälter (d. h. in einem durchstichsicheren und verschließbaren Behälter oder Ähnlichem).
- Der Pen darf niemals wiederverwendet werden.

Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie bitte mit einem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder einem Apotheker, die/der mit der Erelzi-Behandlung vertraut ist.