

▼ 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

Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept in einem Gesamtvolumen von 1 ml.

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept in einem Gesamtvolumen von 1 ml.

Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. 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 × 10⁶ Einheiten/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos oder blassgelb, pH-Wert 6,2 ± 0,3.
Die Osmolalität der Lösung beträgt 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

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

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

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

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

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

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

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 nicht-steroidalen 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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Benepali sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis oder der Plaque-Psoriasis verfügt. Benepali-Patienten sollte der Patientenpass ausghändig werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg Etanercept einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg Etanercept einmal wöchentlich.

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 50 mg einmal wöchentlich. Alternativ können zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von einmal wöchentlich 50 mg. Die Behandlung mit Benepali 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 Benepali indiziert ist, sollte die gleiche Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 50 mg betragen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Benepali ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Benepali steht nur als 50 mg Fertigspritze und 50 mg Fertigpen zur Verfügung, während die empfohlene Etanercept-Dosis für Kinder und Jugendliche 0,8 mg/kg einmal wöchentlich beträgt, angewendet als lyophilisierte Darreichungsform.

Andere Etanercept-haltige Arzneimittel für Kinder geeigneten Darreichungsformen stehen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Benepali wird als subkutane Injektion angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung“ 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 Benepali 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 sollten Handelsname und Chargenbezeichnung des ange-

wendeten Arzneimittels in der Krankenakte des Patienten eindeutig aufgezeichnet (bzw. festgehalten) werden.

Infektionen

Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit Benepali 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 Benepali-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von Benepali 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 Benepali 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 Benepali 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 Benepali-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“)

Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von Benepali entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Benepali-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Benepali-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 Benepali-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 Benepali 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 Benepali 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 Benepali 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 Benepali 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 Benepali-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit 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 ≤ 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 Benepali 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. Wenige 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 Benepali 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 Benepali 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 Benepali-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen und Blässe). Diese Patienten sollten umgehend untersucht werden, einschließlich des Differenzialblutbilds; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist Benepali 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 Benepali 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 Kombinations-therapie 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 Benepali 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. 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 Benepali nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkoholhepatitis angewendet werden. Ärzte sollten Benepali 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. Benepali 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 der medikamentösen Diabetesbehandlung erforderlich machte.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Benepali ist bei Kindern nicht angezeigt. Zur Etanercept-Behandlung von Kindern

und Jugendlichen vorliegende Daten sind nachstehend zusammengefasst:

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der Etanercept-Behandlung alle nach geltenden Impfpfehlungen 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).

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, Salizylaten (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 Benepali-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. Benepali 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 Benepali-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 zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Benepali zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Außerdem wurden für 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 behandelte 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 der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit Etanercept in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten hundertneundzwanzig (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.

| | |
|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen: | |
| Sehr häufig: | Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektionen)* |
| Gelegentlich: | Schwerwiegende 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 |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): | |
| Gelegentlich: | Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4) |
| Selten: | Lymphom, Melanom (siehe Abschnitt 4.4) |
| Nicht bekannt: | Leukämie, Merkelzellkarzinom (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: | |
| Gelegentlich: | Thrombozytopenie |
| Selten: | Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie* |
| Sehr selten: | Aplastische Anämie* |
| Erkrankungen des Immunsystems: | |
| Häufig: | Allergische Reaktionen (siehe <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>), Bildung von Autoantikörpern* |
| Gelegentlich: | Systemische Vaskulitis (einschließlich Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische-Antikörper-positive Vaskulitis) |
| Selten: | Schwerwiegende allergische/anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmus), Sarkoidose |
| Nicht bekannt: | Makrophagenaktivierungssyndrom*, Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis |
| Erkrankungen des Nervensystems: | |
| Selten: | Krampfanfälle 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) |
| Augenerkrankungen: | |
| Gelegentlich: | Uveitis, Skleritis |
| Herzerkrankungen: | |
| Selten: | Verschlechterung von kongestiver Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: | |
| Gelegentlich: | Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)* |
| Leber- und Gallenerkrankungen: | |
| Selten: | Erhöhte Leberenzyme, Autoimmunhepatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: | |
| Häufig: | Pruritus |
| Gelegentlich: | Angioödem, Urtikaria, Hautausschlag, psoriasisartiger Hautausschlag, Psoriasis (einschließlich Erstmanifestationen oder Verschlechterung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen) |
| Selten: | Kutane Vaskulitis (einschließlich leukozytoklastische Vaskulitis), Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme |
| Sehr selten: | Toxisch-epidermale Nekrolyse |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: | |
| Selten: | Subakuter kutaner Lupus erythematodes, diskoider Lupus erythematodes, Lupus-ähnliches Syndrom |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: | |
| Sehr häufig: | Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)* |
| Häufig: | Fieber |

* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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, Vaskulitis und Wundinfektion. In der 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 zwischen den 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

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.

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 Benepali 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-lucillae*-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 Autoimmunerkrankungen ist unbekannt.

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

Benepali ist bei Kindern nicht angezeigt. Zur Etanercept-Behandlung von Kindern und Jugendlichen vorliegende Daten sind nachstehend zusammengefasst:

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 im Rahmen klinischer Prüfungen beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwere 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 melli-

tus 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 Ereignisse 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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

Benepali 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 membran-gebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimer vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimere lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb erheblich 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 und vier Studien bei Erwachsenen 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 Einzelergebnisse 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 oben stehenden Grafik auf Seite 8 dargestellt.

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 rechts stehende Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit Etanercept und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Etanercept oder Methotrexat beobachtet.

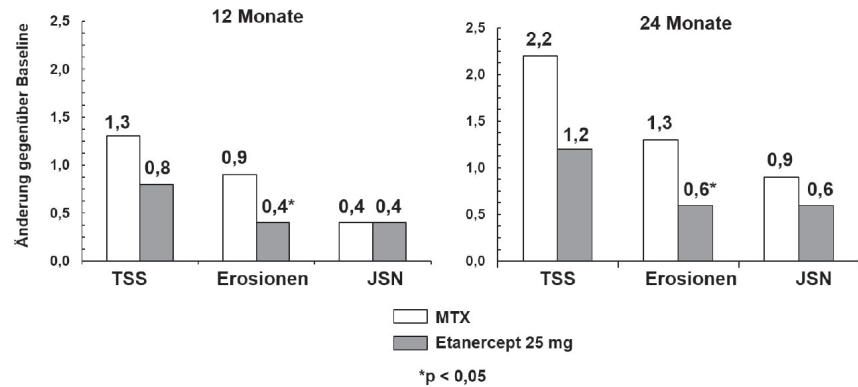
Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der Etanercept-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe unten stehende Grafik).

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer 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

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



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-Ansprechen ^a | ACR 20 | 58,8 % | 65,5 % | 74,5 % ^{†,Φ} |
| | ACR 50 | 36,4 % | 43,0 % | 63,2 % ^{†,Φ} |
| | ACR 70 | 16,7 % | 22,0 % | 39,8 % ^{†,Φ} |
| DAS | Ausgangswert | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| | (Score ^b) Woche 52 | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,Φ} |
| | (Score ^b) Remission ^c | 14 % | 18 % | 37 % ^{†,Φ} |
| HAQ | Ausgangswert | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| | Woche 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,Φ} |

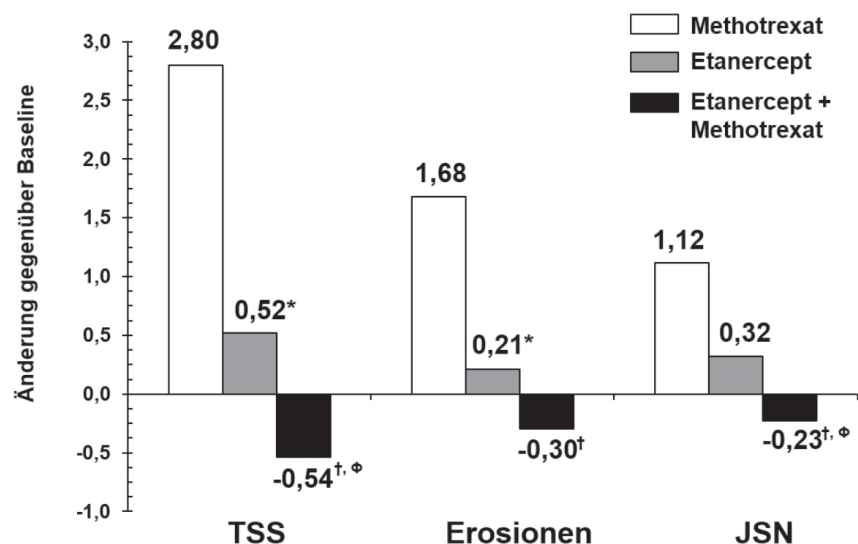
^a Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

^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.

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 Φ = $p < 0,05$ für den Vergleich von Etanercept + Methotrexat vs. Etanercept.

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 und ≥ 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 einer placebokontrollierten Studie

| Ansprechen der Psoriasis-Arthritis | | Prozentsatz der Patienten | |
|------------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------------|
| | | 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 $\leq 0,5$) nach 12 Monaten in der Etanercept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73 % vs. 47 % bzw. $p \leq 0,001$) 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) annualisierte 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 (ASAS)-Ansprechkriterien“ (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ [BASFI] und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlechterung in dem vergleichenden 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 vergleichenden Ansprechkriterium. Zur Beurteilung der Entzündung wurden zu Studienbeginn und in Woche 12 Magnetresonanzaufnahmen der Sakroiliakgelenke und der Wirbelsäule erstellt. Auf die doppelblinde Phase folgte eine offene Studienphase, während der alle Patienten wöchentlich 50 mg Etanercept für bis zu weitere 92 Wochen erhielten.

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 Sakroiliakgelenke 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 ($p < 0,001$).

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 24 Wochen an.

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 syste-

mische Therapien) wurde nicht im Rahmen von Studien untersucht, die Etanercept direkt mit anderen systemischen Therapien vergleichen. 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 $\geq 10\%$ der Körperoberfläche betroffen waren. Einhundertundzwei (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-Ansprechraten (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.

Siehe unten stehende Tabelle

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 \geq 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 teilweise 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 klini-

sche 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 gegen Etanercept gerichtete 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.

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 bei 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 $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

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 $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs.

$316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg Etanercept [$n = 21$] versus zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept [$n = 16$]). In einer offenen, zweiarmigen Einmaldosis- und Crossover-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 $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Etanercept ($n = 154$) bzw. $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ 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

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

| Ansprechen (%) | Studie 2 | | | | | Studie 3 | | | Studie 4 | | | | | |
|---|----------|--------------|----------|-----------------------|----------|----------|-----------------------|---------------|----------|---------------|---------------|----------|----------|-----------------------|
| | Placebo | Etanercept | | | | Placebo | Etanercept | | Placebo | 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 = 166 | n = 162 | n = 162 | n = 164 | | n = 164 | n = 193 | | n = 196 | n = 196 | n = 46 | n = 96 | n = 90 |
| | | Woche 12 | Woche 12 | Woche 24 ^a | Woche 12 | | Woche 24 ^a | Woche 12 | | Woche 12 | Woche 12 | Woche 12 | Woche 12 | Woche 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 | | | |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 | | | |
| DSGA ^b , befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 | | | |

* $p \leq 0,0001$ 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.

Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

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 populationspharmakokinetischen Analyse 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.

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 keine 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 wöchentlich 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 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

Sucrose
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O 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–8 °C).
Nicht einfrieren.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klarglas-Fertigspritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, Gummi-Kanülenschutz und Kunststoffkolben mit 0,98 ml Lösung. Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (3 × 4) Fertigspritzen verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

Ein Fertigpen enthält eine Fertigspritze mit Benepali. Die Fertigspritze im Pen besteht aus Klarglas (Glastyp I) mit einer 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Gummi-Kanülenschutz und einem Kunststoffkolben. Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigpens und Bündelpackungen mit 12 (3 × 4) Fertigpens verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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

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

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen

Vor der Injektion sollte der Benepali-Einweg-Fertigpen Raumtemperatur erreicht haben (ca. 30 Minuten). Der Kanülenschutz sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht vom Fertigpen entfernt werden. Bei der Kontrolle durch das Kontrollfenster muss die Lösung klar bis leicht opaleszent, farblos oder blassgelb sein und sie kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Samsung Bioepis UK Limited
3000 Hillswood Drive
Chertsey
Surrey KT16 0RS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002
EU/1/15/1074/003
EU/1/15/1074/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt