

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Fertigspritze enthält 25 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszierend, farblos oder blassgelb, pH-Wert  $6,2 \pm 0,3$ .

Die Osmolalität der Lösung beträgt  $325 \pm 35$  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.

#### 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.

#### 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 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 Benepali 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. Benepali-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Benepali steht in den Wirkstärken 25 und 50 mg zur Verfügung.

#### Dosierung

##### *Rheumatoide Arthritis*

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Etanercept zweimal wöchentlich. Alternativ hat sich auch eine Dosis von 50 mg einmal wöchentlich als sicher und wirksam erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Etanercept zweimal wöchentlich oder 50 mg 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 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich. Alternativ können zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder 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 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*

Benepali steht nur als Fertigspritze mit der Stärke 25 mg, als Fertigspritze mit der Stärke 50 mg und als Fertigpen mit der Stärke 50 mg zur Verfügung.

Daher ist es nicht möglich, Benepali bei Kindern und Jugendlichen, die weniger als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, anzuwenden. Kinder und Jugendliche, die eine andere als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, dürfen Benepali nicht erhalten. Wenn eine andere Dosis benötigt wird, sind andere Etanercept-Präparate, mit denen sich eine entsprechende Dosis erzielen lässt, anzuwenden.

Die Etanercept-Dosierung basiert bei Kindern und Jugendlichen auf dem Körpergewicht. 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 (Dosierung bei den spezifischen Indikationen siehe unten). Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von etanercept bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### *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 Etanercept-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.

Für die Verabreichung an Kinder mit JIA und einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit einer Stärke von 10 mg besser geeignet sein.

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 Benepali 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

Benepali wird subkutan angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

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

Detaillierte Anweisungen bezüglich einer versehentlichen Dosierung oder Abweichungen vom Dosierungsschema, einschließlich versäumter Dosen, finden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sepsis oder Risiko einer Sepsis.

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert 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 nationalen 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  $\leq$  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 Benepali verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit Etanercept behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden placebo-kontrollierten 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 selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit 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 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 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. 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 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*

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 Etanercept-Behandlung alle nach geltenden Impfpfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

#### Benepali enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 25 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, 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 während der Benepali-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

### Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370), verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0-5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3.497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,96, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. Benepali sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit 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

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

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

## Fertilität

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

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

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

### **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), Kopfschmerzen, 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 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 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).

Systemorgan- klasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion)*		Schwerwiegend e Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgeweb es [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistische Infektion (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien- und Virusinfektione n sowie Legionellose)*		Hepatitis B- Virus- Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Lymphom, Leukämie		Merkelzellkarzi nom (siehe Abschnitt 4.4), Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopen ie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie*	Aplastische Anämie*	Histiozytose hämophago- zytisch (Makrophagen- aktivierungs- syndrom)*
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es), Bildung von Autoantikörpern *	Vaskulitis (einschließlich Anti- Neutrophilen- zytoplasmatisch e-Antikörper- positive Vaskulitis)	Schwerwiegend e allergische/anap hylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmu s), Sarkoidose		Verschlechterun g der Symptome einer Dermatomyositi s

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			Entmyelinisierende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkrankungen			Uveitis, Skleritis			
Herzkrankungen			Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifestation einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts			Entzündliche Darm- erkrankungen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmunhepatitis*		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifesta- tion oder Verschlechte- rung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasisartiger Hautausschlag	Stevens- Johnson- Syndrom, kutane Vaskulitis (einschließlich Hypersensibili- tätsvaskulitis), Erythema multiforme, Lichenoide Reaktionen	Toxisch- epidermale Nekrolyse	
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen				Kutaner Lupus erythematoses, subakuter kutaner Lupus erythematoses, Lupus-ähnliches Syndrom		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Glomerulonephr itis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*	Pyrexie				

\* 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 der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit Etanercept in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten hundertneunundzwanzig (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 Antibiotikagabe 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 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 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-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*

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten 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).

#### *Erhöhte Leberenzyme*

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

(kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

#### *Autoimmunhepatitis*

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

#### Kinder und Jugendliche

##### *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 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 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.

##### *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/m<sup>2</sup> gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m<sup>2</sup>. 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- $\alpha$ )-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 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 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, zwei Studien 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).

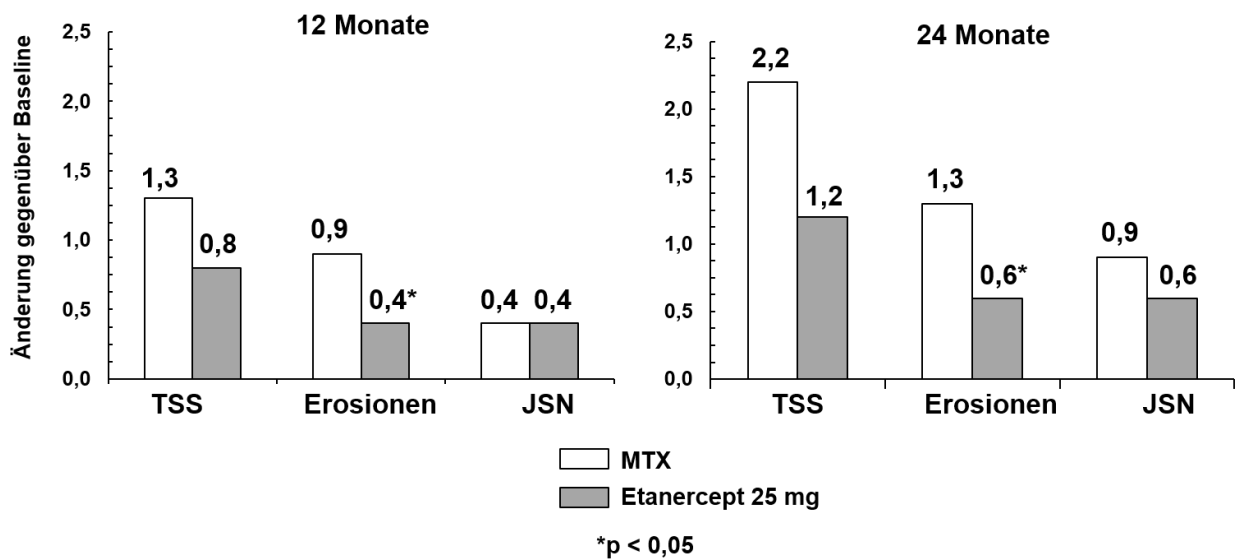
Etwa 15 % der mit Etanercept behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit Etanercept behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 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) oder 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 der 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- Ansprechen <sup>a</sup>	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†, Φ</sup>
DAS (Score <sup>b</sup> )	Ausgangswert	5,5	5,7	5,5
	(Score <sup>b</sup> ) Woche 52	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remission <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†, Φ</sup>
HAQ	Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
	Woche 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

<sup>a</sup> Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

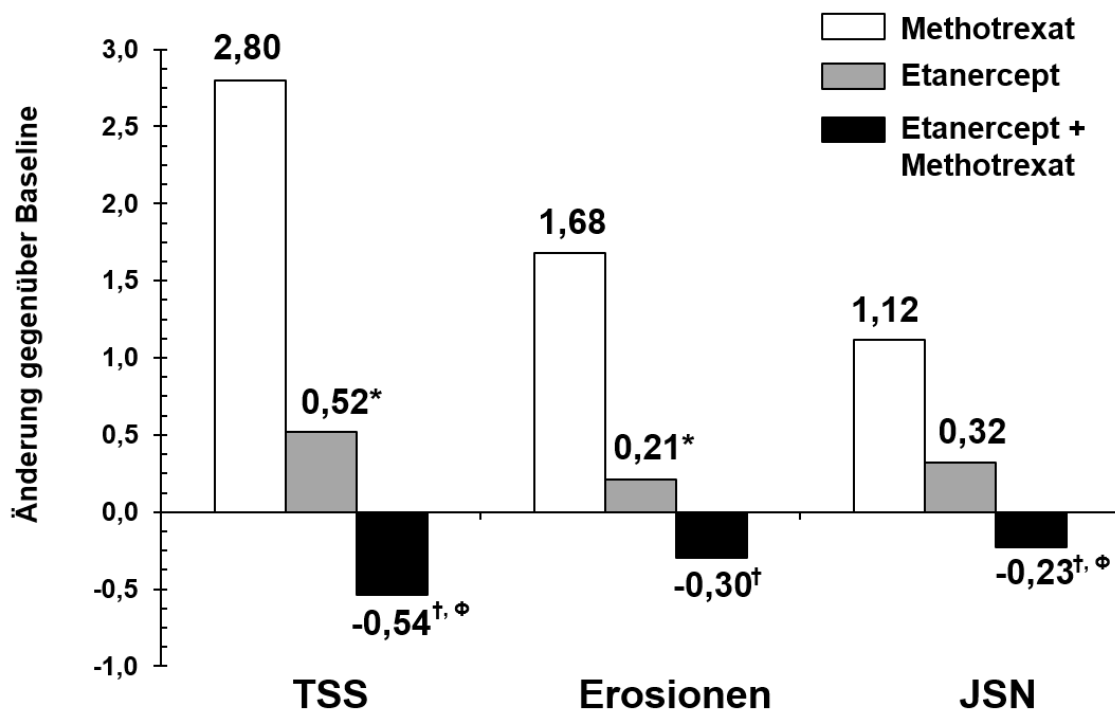
<sup>b</sup> Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

<sup>c</sup> 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 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.

#### *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 ( $\geq 3$  geschwollene Gelenke und  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von  $\leq 25$  mg Methotrexat/Woche fortsetzen. Etanercept in einer Dosierung 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 <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	Monat 3	15	59 <sup>b</sup>
	Monat 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	Monat 3	4	38 <sup>b</sup>
	Monat 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	Monat 3	0	11 <sup>b</sup>
	Monat 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Monat 3	31	72 <sup>b</sup>
	Monat 6	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg Etanercept s.c. zweimal wöchentlich

<sup>b</sup> p < 0,001; Etanercept vs. Placebo

<sup>c</sup> 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) 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) <sup>a</sup>

SE – Standard Error = Standardfehler.

<sup>a</sup> 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  $\geq 30$  Punkte auf dem Score der visuellen Analogskala (VAS) für die durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert  $\geq 30$  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 Dosierung 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 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**

<b>Ansprechen des Morbus Bechterew</b>	<b>Prozentsatz der Patienten</b>	
	<b>Placebo n = 139</b>	<b>Etanercept n = 138</b>
<b>ASAS 20</b>		
2 Wochen	22	46 <sup>a</sup>
3 Monate	27	60 <sup>a</sup>
6 Monate	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 Wochen	7	24 <sup>a</sup>
3 Monate	13	45 <sup>a</sup>
6 Monate	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 Wochen	2	12 <sup>b</sup>
3 Monate	7	29 <sup>b</sup>
6 Monate	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001; Etanercept vs. Placebo

<sup>b</sup> 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*

##### Studie 1

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 und 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**

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

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

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>a</sup>:  $p < 0,001$ , <sup>b</sup>:  $< 0,01$  und <sup>c</sup>:  $< 0,05$ , 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.

### Studie 2

In dieser multizentrischen, offenen Phase-4-Studie mit 3 Studienperioden wurden das Absetzen und die Wiederaufnahme der Behandlung mit etanercept bei Patienten mit aktiver nr-AxSpa untersucht, die nach 24-wöchiger Behandlung ein adäquates Ansprechen erreichten (inaktive Erkrankung, definiert durch einen Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score mit C-reaktivem Protein [ASDAS-CRP] von unter 1,3).

209 erwachsene Patienten mit aktiver nr-AxSpa (Alter 18 bis 49 Jahre), die als Patienten definiert wurden, welche die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis (nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis [AS]) erfüllten, einen positiven MRT-Befund (aktive Entzündung im MRT mit deutlichem Hinweis auf eine Sakroiliitis im Zusammenhang mit Spondyloarthritis [SpA]) und/oder einen positiven hsCRP-Wert (definiert als hochsensitives C-reaktives Protein [hsCRP] > 3 mg/l) sowie aktive Symptome, definiert als ein ASDAS-CRP-Wert größer oder gleich 2,1 bei der Screening-Visite, aufwiesen, erhielten in Periode 1 der Studie unverblindet über einen Zeitraum von 24 Wochen 50 mg etanercept wöchentlich sowie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in der optimal verträglichen entzündungshemmenden Dosierung als festdosierte Hintergrundtherapie. Die Patienten mussten zudem ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr NSAR aufweisen. In Woche 24 hatten 119 Patienten (57 %) einen inaktiven Krankheitsstatus erreicht und traten in die 40-wöchige Absetzphase der Periode 2 der Studie ein, in der Etanercept abgesetzt, die Hintergrundtherapie mit NSAR jedoch aufrecht erhalten wurde. Das primäre Maß für die Wirksamkeit war das Auftreten eines Krankheitsschubs (definiert als ein ASDAS-BSG [Blutsenkungsgeschwindigkeit] größer oder gleich 2,1) innerhalb von 40 Wochen nach dem Absetzen von etanercept. Patienten mit einem Krankheitsschub wurden 12 Wochen lang (Periode 3 der Studie) erneut mit etanercept 50 mg wöchentlich behandelt.

In der Periode 2 der Studie stieg der Anteil der Patienten, die mindestens 1 Schub hatten, von 22 % (25 von 112) in Woche 4 auf 67 % (77 von 115) in Woche 40. Insgesamt hatten 75 % (86 von 115) der Patienten irgendwann in den 40 Wochen nach dem Absetzen von etanercept einen Schub.

Das wesentliche sekundäre Ziel von Studie 2 war die Abschätzung der Zeit bis zu einem Schub nach dem Absetzen von etanercept und zusätzlich der Vergleich der Zeit bis zu einem Schub mit den Patienten aus Studie 1, welche die Aufnahmekriterien für die Absetzphase von Studie 2 erfüllten und die etanercept-Therapie fortsetzten.

Die mediane Zeit bis zu einem Schub nach dem Absetzen von etanercept betrug 16 Wochen (95%-KI: 13–24 Wochen). In dem der Periode 2 von Studie 2 entsprechenden Zeitraum von 40 Wochen trat bei weniger als 25 % der Patienten in Studie 1, bei denen die Behandlung nicht abgesetzt wurde, ein Krankheitsschub auf. Die Zeit bis zu einem Schub war bei Patienten mit Absetzen der etanercept-Behandlung (Studie 2) statistisch signifikant kürzer als bei Patienten mit ununterbrochener Behandlung mit Etanercept (Studie 1),  $p < 0,0001$ .

Von den 87 Patienten, die in die Periode 3 eintraten und erneut 12 Wochen lang mit wöchentlich 50 mg etanercept behandelt wurden, erreichten 62 % (54 von 87) wieder einen inaktiven Krankheitsstatus, 50 % von ihnen innerhalb von 5 Wochen (95%-KI: 4–8 Wochen).

### *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 einer 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 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  $\geq 18$  Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der  $\geq 10$  % 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

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 g 2 x/ Wo	50 mg g 2 x/ Wo		50 mg g 1 x/ Wo	50 mg g 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 <sup>a</sup>	Woche 12	Woche 24 <sup>a</sup>	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 24 <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*  $p \leq 0,0001$  im Vergleich zu Placebo

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq$  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 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 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.

#### 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 sie auf das Auftreten von Krankheitsschüben hin untersucht wurden. 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 sechs 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 unerwünschten Ereignissen 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 (n = 127) wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (EO) (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-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.

Von den 127 Patienten der Hauptstudie nahmen 109 an der offenen Anschlussstudie teil und wurden weitere 8 Jahre lang für eine Gesamtdauer von bis zu 10 Jahren nachbeobachtet. Am Ende der Anschlussstudie hatten 84 der 109 Patienten (77 %) die Studie abgeschlossen; 27 (25 %) nahmen aktiv Etanercept ein, 7 (6 %) hatten die Behandlung aufgrund einer geringgradigen/inaktiven Erkrankung abgebrochen, 5 (5 %) hatten nach einem früheren Behandlungsabbruch die Behandlung mit Etanercept wieder aufgenommen und 45 (41 %) hatten Etanercept endgültig abgesetzt (blieben jedoch unter Beobachtung). 25 der 109 Patienten (23 %) brachen die Studie endgültig ab. Die in der Hauptstudie erzielten Verbesserungen des klinischen Zustands blieben im Allgemeinen während des gesamten Follow-ups für alle Wirksamkeitsendpunkte erhalten. Patienten mit aktiver Einnahme von Etanercept konnten je nach Einstufung des klinischen Ansprechens durch den Prüfarzt während der Anschlussstudie einmalig an einer optionalen Phase mit Absetzen und Wiederaufnahme der Behandlung mit Etanercept teilnehmen. 30 Patienten nahmen an der Absetzphase teil. Bei 17 Patienten wurde ein Schub berichtet (definiert als Verschlechterung um  $\geq 30$  % bei mindestens 3 der 6 ACR-Pedi-Komponenten mit einer Verbesserung von  $\geq 30$  % bei höchstens 1 der verbleibenden 6 Komponenten und mindestens 2 aktive Gelenke). Die mediane Zeit bis zum Schub nach dem Absetzen von Etanercept betrug 190 Tage. 13 Patienten wurden erneut behandelt, und die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung nach dem Absetzen betrug schätzungsweise 274 Tage. Aufgrund der geringen Anzahl von Datenpunkten sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem in der Hauptstudie beobachteten überein.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen 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 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  $\geq 3$ , einschließlich  $\geq 10$  % an betroffener Körperoberfläche [BSA] und einem PASI von  $\geq 12$ ) 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

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

Abkürzung: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup> 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 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 betragen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis:  $C_{\text{max}}$ : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$ : 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  $466 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$  für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Etanercept ( $n = 154$ ) bzw.  $474 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$  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 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.

### 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)  $0,4 \text{ mg Etanercept}/\text{kg KG}$  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 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 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 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 H<sub>2</sub>O  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
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**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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. 30 Minuten, damit die Benepali-Lösung in der Spritze Raumtemperatur erreichen kann. Erwärmen Sie Benepali nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Benepali kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 31 Tagen bei Temperaturen bis maximal 30 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Benepali muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 31 Tagen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klarglas-Fertigspritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, Gummi-Kanülenschutz und Gummikolben mit 0,51 ml Lösung.

Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigspritzen, Bündelpackungen mit 8 (2 x 4) Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 24 (6 x 4) Fertigspritzen verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/005  
EU/1/15/1074/006  
EU/1/15/1074/007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. November 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

### 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszierend, farblos oder blassgelb, pH-Wert  $6,2 \pm 0,3$ .

Die Osmolalität der Lösung beträgt  $325 \pm 35$  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.

#### 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.

#### 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 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 Benepali 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. Benepali-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Benepali steht in den Wirkstärken 25 und 50 mg zur Verfügung.

#### 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*

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 steht nur als Fertigspritze mit der Stärke 25 mg, als Fertigspritze mit der Stärke 50 mg und als Fertigpen mit der Stärke 50 mg zur Verfügung.

Daher ist es nicht möglich, Benepali bei Kindern und Jugendlichen, die weniger als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, anzuwenden. Kinder und Jugendliche, die eine andere als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, dürfen Benepali nicht erhalten. Wenn eine andere Dosis benötigt wird, sind andere Etanercept-Präparate, mit denen sich eine entsprechende Dosis erzielen lässt, anzuwenden.

Die Etanercept-Dosierung basiert bei Kindern und Jugendlichen auf dem Körpergewicht. 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 (Dosierung bei den spezifischen Indikationen siehe unten). Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von etanercept bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### 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 Etanercept-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.

Für die Verabreichung an Kinder mit JIA und einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit einer Stärke von 10 mg besser geeignet sein.

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 Benepali 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

Benepali wird subkutan angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

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

Detaillierte Anweisungen bezüglich einer versehentlichen Dosierung oder Abweichungen vom Dosierungsschema, einschließlich versäumter Dosen, finden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sepsis oder Risiko einer Sepsis.

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert 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 nationalen 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  $\leq$  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 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 selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit 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 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 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. 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 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*

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 Etanercept-Behandlung alle nach geltenden Impfpfehlungen notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

## Benepali enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 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, 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 während der Benepali-Behandlung und für 3 Wochen nach Beendigung der Therapie die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode in Betracht ziehen, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

#### Schwangerschaft

Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Ratte durch Etanercept. Die Auswirkungen von Etanercept auf den Schwangerschaftsausgang wurden in zwei Kohorten-Beobachtungsstudien untersucht. In einer Anwendungsbeobachtung wurde eine höhere Rate schwerer Geburtsfehler bei Schwangerschaften gefunden, in denen Etanercept während des ersten Trimesters angewendet wurde (n = 370), verglichen mit Schwangerschaften, in denen kein Etanercept oder andere TNF-Antagonisten angewendet wurden (n = 164) (adjustierte Odds Ratio 2,4, 95%-KI: 1,0-5,5). Die Arten schwerer Geburtsfehler entsprachen denen, die auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten berichtet werden, wobei ein bestimmtes Muster von Anomalien nicht erkennbar war. Es wurde keine Änderung der Rate an spontanen Aborten, Totgeburten oder weniger schweren Missbildungen beobachtet. In einer anderen Register-Beobachtungsstudie in mehreren Ländern, in der das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit Exposition gegenüber Etanercept in den ersten 90 Tagen der Schwangerschaft (n = 425) verglichen wurde mit Frauen mit Exposition gegenüber nicht-biologischen Arzneimitteln (n = 3.497), wurde kein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler gefunden (nicht bereinigte Odds Ratio [OR] = 1,22, 95%-KI: 0,79–1,90; adjustierte OR = 0,96, 95%-KI: 0,58–1,60 nach Adjustierung für Land, Erkrankung der Mutter, Parität, Alter der Mutter und Rauchen in der Frühschwangerschaft). In dieser Studie zeigte sich auch kein erhöhtes Risiko für weniger schwere Geburtsfehler, Frühgeburten, Totgeburten oder Infektionen im ersten Lebensjahr bei Säuglingen von Müttern mit Exposition gegenüber Etanercept in der Schwangerschaft. Benepali sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Etanercept passiert die Plazenta und ist im Serum von Säuglingen weiblicher Patienten nachgewiesen worden, die während der Schwangerschaft mit 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

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

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

### Fertilität

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

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

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

## **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), Kopfschmerzen, 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 Systemorganklassen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 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).

Systemorgan- klasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion)*		Schwerwiegend e Infektionen (einschließlich Pneumonie, Entzündung des Unterhautgeweb es [z. B. Erysipel], bakterielle Arthritis, Sepsis und parasitäre Infektion)*	Tuberkulose, opportunistische Infektion (einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien-, atypischer Mykobakterien- und Virusinfektione n sowie Legionellose)*		Hepatitis B- Virus- Reaktivierung, Listeriose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4), Lymphom, Leukämie		Merkelzellkarzi nom (siehe Abschnitt 4.4), Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopen ie, Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie*	Aplastische Anämie*	Histiozytose hämophago- zytisch (Makrophagen- aktivierungs- syndrom)*
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es), Bildung von Autoantikörpern *	Vaskulitis (einschließlich Anti- Neutrophilen- zytoplasmatisch e-Antikörper- positive Vaskulitis)	Schwerwiegend e allergische/anap hylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmu s), Sarkoidose		Verschlechterun g der Symptome einer Dermatomyositi s

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			Entmyelinisierende Prozesse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4), periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Anfälle		
Augenerkrankungen			Uveitis, Skleritis			
Herzkrankungen			Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	Erstmanifestation einer kongestiven Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts			Entzündliche Darm- erkrankungen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzyme*	Autoimmunhepatitis*		



Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgeweb es		Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Psoriasis (einschließlich Erstmanifesta- tion oder Verschlechte- rung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen), Urtikaria, psoriasisartiger Hautausschlag,	Stevens- Johnson- Syndrom, Kutane Vaskulitis (einschließlichH ypersensibili- tätstvaskulitis), Erythema multiforme, Lichenoide Reaktionen	Toxisch- epidermale Nekrolyse	
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen				Kutaner Lupus erythematodes, subakuter kutaner Lupus erythematodes, Lupus-ähnliches Syndrom		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Glomerulonephr itis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*	Pyrexie				

\* 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 der 2-jährigen wirkstoffkontrollierten Studie mit Etanercept in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten hundertneunundzwanzig (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 Antibiotikagabe 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 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 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-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 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*

In kontrollierten klinischen Studien zu Etanercept über alle Indikationen betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die Etanercept ohne begleitendes Methotrexat erhielten, 0,06 % (Häufigkeit selten). In den kontrollierten klinischen Studien, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Etanercept und Methotrexat erlaubt war, betrug die Häufigkeit (kumulative Inzidenz) von interstitieller Lungenerkrankung 0,47 % (Häufigkeit gelegentlich). Seit Markteinführung traten 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).

#### *Erhöhte Leberenzyme*

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

(kumulative Inzidenz) von erhöhten Leberenzymen als unerwünschtem Ereignis 4,18 % (Häufigkeit häufig).

#### *Autoimmunhepatitis*

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

#### Kinder und Jugendliche

##### *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 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 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.

##### *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/m<sup>2</sup> gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m<sup>2</sup>. 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- $\alpha$ )-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 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 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, zwei Studien 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).

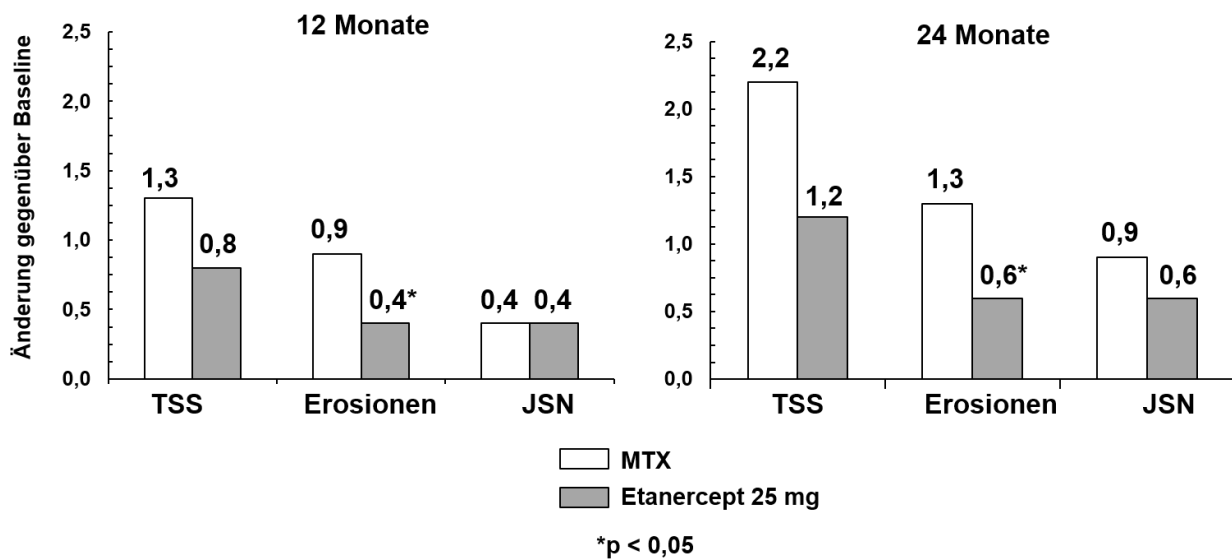
Etwa 15 % der mit Etanercept behandelten Patienten erzielten ein ACR-70-Ansprechen in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit Etanercept behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 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) oder 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 der 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- Ansprechen <sup>a</sup>	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†, Φ</sup>
DAS (Score <sup>b</sup> )	Ausgangswert	5,5	5,7	5,5
	(Score <sup>b</sup> ) Woche 52	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remission <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†, Φ</sup>
HAQ	Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
	Woche 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

<sup>a</sup> Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

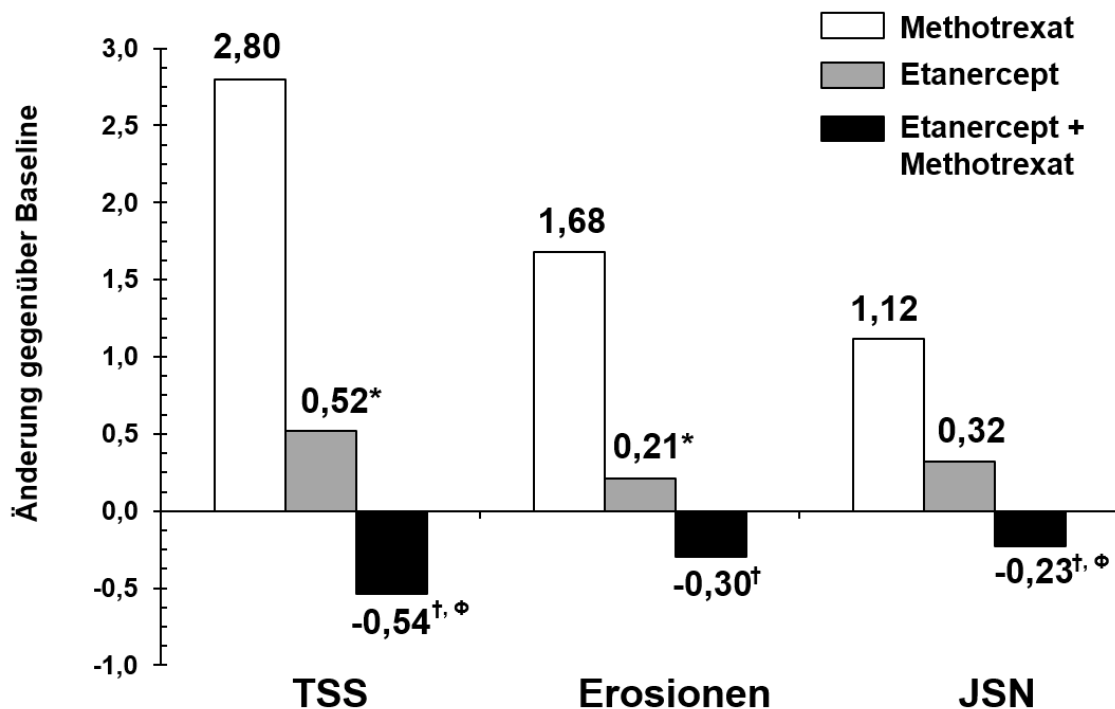
<sup>b</sup> Werte für Disease Activity Score (DAS) sind Mittelwerte.

<sup>c</sup> 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 Φ = p < 0,05 für den Vergleich von Etanercept + Methotrexat vs. Etanercept.



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 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 ( $\geq 3$  geschwollene Gelenke und  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von  $\leq 25$  mg Methotrexat/Woche fortsetzen. Etanercept in einer Dosierung 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 <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	Monat 3	15	59 <sup>b</sup>
	Monat 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	Monat 3	4	38 <sup>b</sup>
	Monat 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	Monat 3	0	11 <sup>b</sup>
	Monat 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Monat 3	31	72 <sup>b</sup>
	Monat 6	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg Etanercept s.c. zweimal wöchentlich

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; Etanercept vs. Placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ ; 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) <sup>a</sup>

SE – Standard Error = Standardfehler.

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$ .

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  $\geq 30$  Punkte auf dem Score der visuellen Analogskala (VAS) für die durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert  $\geq 30$  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 Dosierung 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 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**

<b>Ansprechen des Morbus Bechterew</b>	<b>Prozentsatz der Patienten</b>	
	<b>Placebo n = 139</b>	<b>Etanercept n = 138</b>
<b>ASAS 20</b>		
2 Wochen	22	46 <sup>a</sup>
3 Monate	27	60 <sup>a</sup>
6 Monate	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 Wochen	7	24 <sup>a</sup>
3 Monate	13	45 <sup>a</sup>
6 Monate	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 Wochen	2	12 <sup>b</sup>
3 Monate	7	29 <sup>b</sup>
6 Monate	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ ; Etanercept vs. Placebo

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ ; 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*

##### Studie 1

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 und 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**

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

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

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>a</sup>:  $p < 0,001$ , <sup>b</sup>:  $< 0,01$  und <sup>c</sup>:  $< 0,05$ , 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.

### Studie 2

In dieser multizentrischen, offenen Phase-4-Studie mit 3 Studienperioden wurden das Absetzen und die Wiederaufnahme der Behandlung mit etanercept bei Patienten mit aktiver nr-AxSpa untersucht, die nach 24-wöchiger Behandlung ein adäquates Ansprechen erreichten (inaktive Erkrankung, definiert durch einen Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score mit C-reaktivem Protein [ASDAS-CRP] von unter 1,3).

209 erwachsene Patienten mit aktiver nr-AxSpa (Alter 18 bis 49 Jahre), die als Patienten definiert wurden, welche die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis (nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis [AS]) erfüllten, einen positiven MRT-Befund (aktive Entzündung im MRT mit deutlichem Hinweis auf eine Sakroiliitis im Zusammenhang mit Spondyloarthritis [SpA]) und/oder einen positiven hsCRP-Wert (definiert als hochsensitives C-reaktives Protein [hsCRP] > 3 mg/l) sowie aktive Symptome, definiert als ein ASDAS-CRP-Wert größer oder gleich 2,1 bei der Screening-Visite, aufwiesen, erhielten in Periode 1 der Studie unverblindet über einen Zeitraum von 24 Wochen 50 mg etanercept wöchentlich sowie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in der optimal verträglichen entzündungshemmenden Dosierung als festdosierte Hintergrundtherapie. Die Patienten mussten zudem ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr NSAR aufweisen. In Woche 24 hatten 119 Patienten (57 %) einen inaktiven Krankheitsstatus erreicht und traten in die 40-wöchige Absetzphase der Periode 2 der Studie ein, in der Etanercept abgesetzt, die Hintergrundtherapie mit NSAR jedoch aufrecht erhalten wurde. Das primäre Maß für die Wirksamkeit war das Auftreten eines Krankheitsschubs (definiert als ein ASDAS-BSG [Blutsenkungsgeschwindigkeit] größer oder gleich 2,1) innerhalb von 40 Wochen nach dem Absetzen von etanercept. Patienten mit einem Krankheitsschub wurden 12 Wochen lang (Periode 3 der Studie) erneut mit etanercept 50 mg wöchentlich behandelt.

In der Periode 2 der Studie stieg der Anteil der Patienten, die mindestens 1 Schub hatten, von 22 % (25 von 112) in Woche 4 auf 67 % (77 von 115) in Woche 40. Insgesamt hatten 75 % (86 von 115) der Patienten irgendwann in den 40 Wochen nach dem Absetzen von etanercept einen Schub.

Das wesentliche sekundäre Ziel von Studie 2 war die Abschätzung der Zeit bis zu einem Schub nach dem Absetzen von etanercept und zusätzlich der Vergleich der Zeit bis zu einem Schub mit den Patienten aus Studie 1, welche die Aufnahmekriterien für die Absetzphase von Studie 2 erfüllten und die etanercept-Therapie fortsetzten.

Die mediane Zeit bis zu einem Schub nach dem Absetzen von etanercept betrug 16 Wochen (95%-KI: 13–24 Wochen). In dem der Periode 2 von Studie 2 entsprechenden Zeitraum von 40 Wochen trat bei weniger als 25 % der Patienten in Studie 1, bei denen die Behandlung nicht abgesetzt wurde, ein Krankheitsschub auf. Die Zeit bis zu einem Schub war bei Patienten mit Absetzen der etanercept-Behandlung (Studie 2) statistisch signifikant kürzer als bei Patienten mit ununterbrochener Behandlung mit Etanercept (Studie 1),  $p < 0,0001$ .

Von den 87 Patienten, die in die Periode 3 eintraten und erneut 12 Wochen lang mit wöchentlich 50 mg etanercept behandelt wurden, erreichten 62 % (54 von 87) wieder einen inaktiven Krankheitsstatus, 50 % von ihnen innerhalb von 5 Wochen (95%-KI: 4–8 Wochen).

### *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 einer 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 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  $\geq 18$  Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der  $\geq 10$  % 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

Ansprechen (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Pla- cebo	Etanercept				Pla- cebo	Etanercept		Pla- cebo	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
Woch e 12	Woch e 12	Woch e 24 <sup>a</sup>	Woch e 12	Woch e 24 <sup>a</sup>	Woch e 12	Woch e 12	Woch e 12	Woch e 12	Woch e 12	Woch e 24 <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , befalls- frei bzw. nahezu befalls- frei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*  $p \leq 0,0001$  im Vergleich zu Placebo

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq$  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 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 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.

#### 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 sie auf das Auftreten von Krankheitsschüben hin untersucht wurden. 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 sechs 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 unerwünschten Ereignissen 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 (n = 127) wurden 60 Patienten mit erweiterter (extended) Oligoarthritis (EO) (15 Patienten im Alter von 2 bis 4, 23 Patienten im Alter von 5 bis 11 und 22 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren), 38 Patienten mit Enthesitis-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.

Von den 127 Patienten der Hauptstudie nahmen 109 an der offenen Anschlussstudie teil und wurden weitere 8 Jahre lang für eine Gesamtdauer von bis zu 10 Jahren nachbeobachtet. Am Ende der Anschlussstudie hatten 84 der 109 Patienten (77 %) die Studie abgeschlossen; 27 (25 %) nahmen aktiv Etanercept ein, 7 (6 %) hatten die Behandlung aufgrund einer geringgradigen/inaktiven Erkrankung abgebrochen, 5 (5 %) hatten nach einem früheren Behandlungsabbruch die Behandlung mit Etanercept wieder aufgenommen und 45 (41 %) hatten Etanercept endgültig abgesetzt (blieben jedoch unter Beobachtung). 25 der 109 Patienten (23 %) brachen die Studie endgültig ab. Die in der Hauptstudie erzielten Verbesserungen des klinischen Zustands blieben im Allgemeinen während des gesamten Follow-ups für alle Wirksamkeitsendpunkte erhalten. Patienten mit aktiver Einnahme von Etanercept konnten je nach Einstufung des klinischen Ansprechens durch den Prüfarzt während der Anschlussstudie einmalig an einer optionalen Phase mit Absetzen und Wiederaufnahme der Behandlung mit Etanercept teilnehmen. 30 Patienten nahmen an der Absetzphase teil. Bei 17 Patienten wurde ein Schub berichtet (definiert als Verschlechterung um  $\geq 30$  % bei mindestens 3 der 6 ACR-Pedi-Komponenten mit einer Verbesserung von  $\geq 30$  % bei höchstens 1 der verbleibenden 6 Komponenten und mindestens 2 aktive Gelenke). Die mediane Zeit bis zum Schub nach dem Absetzen von Etanercept betrug 190 Tage. 13 Patienten wurden erneut behandelt, und die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung nach dem Absetzen betrug schätzungsweise 274 Tage. Aufgrund der geringen Anzahl von Datenpunkten sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem in der Hauptstudie beobachteten überein.

Es wurden keine Studien an Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen 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 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  $\geq 3$ , einschließlich  $\geq 10$  % an betroffener Körperoberfläche [BSA] und einem PASI von  $\geq 12$ ) 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

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

Abkürzung: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup> 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 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 betragen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis:  $C_{\text{max}}$ : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$ : 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  $466 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$  für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Etanercept ( $n = 154$ ) bzw.  $474 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$  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 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.

### 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 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 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 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 H<sub>2</sub>O  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
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**

3 Jahre

### **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.

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

Benepali kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 31 Tagen bei Temperaturen bis maximal 30 °C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Benepali muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 31 Tagen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klarglas-Fertigspritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, Gummi-Kanülenschutz und Gummikolben mit 0,98 ml Lösung.

Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (3 x 4) Fertigspritzen verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 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 Gummikolben.

Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigpens und Bündelpackungen mit 12 (3 x 4) Fertigpens verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

### 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 NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft

Niederlande

**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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. November 2020

**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/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der biologischen Ursprungs

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
Hillerød, 3400  
Dänemark

Samsung BioLogics Co., Ltd.  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,  
Republik Korea

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**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 [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.



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

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss vor der Anwendung von Etanercept in jedem Mitgliedstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, das Risiko von schweren Infektionen und kongestiver Herzinsuffizienz zu reduzieren.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Etanercept in den Verkehr gebracht wird, allen Ärzten, die Etanercept voraussichtlich verordnen werden, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

Patientenpass

- Die Behandlung mit Etanercept kann das Risiko von Infektionen und kongestiver Herzinsuffizienz bei Erwachsenen erhöhen.
- Anzeichen oder Symptome dieser Sicherheitsbedenken und wann ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden sollte
- Kontaktdaten des Etanercept verschreibenden Arztes

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (25 mg FERTIGSPRITZE)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

4 Fertigspritzen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Zum Öffnen ziehen.

### 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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Entsorgen am: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 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

### UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNGEN MIT 8 UND 24 (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 8 (2 Packungen zu je 4) Fertigspritzen  
Bündelpackung: 24 (6 Packungen zu je 4) Fertigspritzen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

#### 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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/006 Bündelpackung mit 8 Fertigspritzen (2 Packungen zu je 4)  
EU/1/15/1074/007 Bündelpackung mit 24 Fertigspritzen (6 Packungen zu je 4)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 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**

**FALTSCHACHTEL FÜR TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

4 Fertigspritzen  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Zum Öffnen ziehen.

**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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Entsorgen am: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/006 Bündelpackung mit 8 Fertigspritzen (2 Packungen zu je 4)

EU/1/15/1074/007 Bündelpackung mit 24 Fertigspritzen (6 Packungen zu je 4)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON (ZWEI 25 mg FERTIGSPRITZEN) OHNE BLUE BOX**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen  
Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Öffnen

**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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (25 mg FERTIGSPRITZE)**

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

Benepali 25 mg Injektionslösung  
Etanercept  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

25 mg/0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (50 mg FERTIGSPRITZE)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

4 Fertigspritzen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Zum Öffnen ziehen.

### 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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Entsorgen am: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 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

### UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG MIT 12 (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigspritzen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

#### 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.  
Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 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**

**FALTSCHACHTEL FÜR TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

4 Fertigspritzen  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Zum Öffnen ziehen.

**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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Entsorgen am: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON (ZWEI 50 mg FERTIGSPRITZEN) OHNE BLUE BOX**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Etanercept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen  
Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Öffnen

**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.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (50 mg FERTIGSPRITZE)**

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

Benepali 50 mg Injektionslösung  
Etanercept  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg/1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (50 mg FERTIGPEN)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Etanercept

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

4 Fertigpens

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Zum Öffnen ziehen.

### 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 Fertipens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Entsorgen am: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 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

### UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG MIT 12 (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Etanercept

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigpens

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

#### 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 Fertigungs im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 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**

**FALTSCHACHTEL FÜR TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Etanercept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

4 Fertigpens  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Zum Öffnen ziehen.

**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 Fertigungs im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

Entsorgen am: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1074/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON (ZWEI 50 mg FERTIGPENS) OHNE BLUE BOX**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Etanercept

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile:  
Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O,  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigpens  
Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung.

Öffnen

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

Alternative Angaben zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Benepali 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (50 mg FERTIGPEN)**

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

Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Etanercept  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg/1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**Patientenpass  
Benepali  
Etanercept**

Dieser Patientenpass enthält wichtige Informationen zur Sicherheit, die Sie vor und während der Behandlung mit Benepali beachten müssen. Wenn Sie diese Informationen nicht verstehen, lassen Sie sich diese von Ihrem Arzt bitte erklären.

- Zeigen Sie diese Karte jedem Arzt, der Sie oder Ihr Kind behandelt.

**Infektionen**

Benepali kann Ihr Risiko für Infektionen erhöhen, die schwerwiegend sein können.

- Sie dürfen Benepali nicht anwenden, wenn Sie eine Infektion haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Wenn es bei Ihnen zu Beschwerden kommt, die auf eine Infektion hinweisen, wie z. B. Fieber, anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder Antriebslosigkeit, müssen Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen.
- Sie sollten auf Tuberkulose (TB) untersucht werden. Bitten Sie Ihren Arzt, Datum und Befund Ihrer letzten Untersuchung(en) auf TB nachstehend einzutragen:

Untersuchung: \_\_\_\_\_ Untersuchung: \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
Befund: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

- Bitten Sie Ihren Arzt, ggf. weitere von Ihnen angewendete Arzneimittel, die Ihr Infektionsrisiko erhöhen können, nachstehend einzutragen:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Kongestive Herzinsuffizienz**

- Wenn Sie an einer Herzmuskelschwäche mit Stauungsanzeichen (kongestiver Herzinsuffizienz) leiden und den Eindruck haben, dass Ihre Beschwerden (z. B. Atemnot oder geschwollene Füße) zunehmen oder wenn Sie ein neues Auftreten solcher Symptome bemerken, müssen Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

**Weitere Angaben (bitte ausfüllen)**

Name des Patienten: \_\_\_\_\_

Name des Arztes: \_\_\_\_\_

Telefonnummer des Arztes: \_\_\_\_\_

- Tragen Sie diese Karte bis 2 Monate nach der letzten Benepali-Dosis stets bei sich, da Nebenwirkungen auch noch nach Ihrer letzten Benepali-Dosis auftreten können.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Benepali 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Etanercept

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

#### 1. Was ist Benepali und wofür wird es angewendet?

Benepali enthält den Wirkstoff Etanercept.

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

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann Benepali angewendet werden bei:

- mittelschwerer oder schwerer **rheumatoider Arthritis**;
- **Psoriasis-Arthritis**;
- schwerer **axialer Spondyloarthritis** einschließlich **Morbus Bechterew** (ankylosierende Spondylitis);
- mittelschwerer oder schwerer **Plaque-Psoriasis**.

Bei jeder der genannten Erkrankungen wird Benepali gewöhnlich dann eingesetzt, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der **rheumatoiden Arthritis** wird Benepali 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 Benepali das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

Benepali 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 Benepali die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

Benepali 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, die 62,5 kg oder mehr wiegen.
  - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen.
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind.
- Schwere Plaque-Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen und unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können).

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Benepali beachten?

### **Benepali darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind **allergisch gegen Etanercept** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen **Bestandteile dieses Arzneimittels** 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 Benepali 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 Benepali anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Benepali 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 Benepali 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 die Anwendung von Benepali beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit Benepali behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit Benepali 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 Benepali-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit Benepali 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 Benepali beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die Benepali-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 Benepali 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 Benepali geeignet ist.
- **Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder der des Kindes eine Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen Benepali 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 Benepali 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 Benepali behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln. Einige Kinder und jugendliche Patienten, die Etanercept oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie Etanercept wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten. Einige Patienten, die Benepali 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 Benepali für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen gegen Windpocken erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** Benepali 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:** Benepali 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 Benepali-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

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

### **Kinder und Jugendliche**

Benepali ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 62,5 kg.

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der Benepali-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein Polioimpfstoff zum Einnehmen (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit Benepali nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.

Im Allgemeinen sollte Benepali bei Kindern mit Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiertes Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg nicht angewendet werden.

### **Anwendung von Benepali zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin).

Sie oder das Kind dürfen Benepali **nicht** zusammen mit Arzneimitteln **anwenden**, die als Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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.

Benepali sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Wenn Sie während der Schwangerschaft Benepali erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Etanercept erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein Etanercept oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft Etanercept erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Benepali stillen möchten. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von Benepali während der Schwangerschaft und Stillzeit informieren.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Daten vor, ob die Anwendung von Benepali die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### **Benepali enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist Benepali 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 Benepali zu stark oder zu schwach ist.

#### **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 oder einmal wöchentlich 50 mg und wird als Injektion unter die Haut gegeben.

Jedoch kann Ihr Arzt andere Zeitabstände festlegen, in denen Benepali 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 zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Arzneimittel) entscheiden, wie lange Sie Benepali anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte Benepali 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**

Die 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.

Kinder und Jugendliche, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können eine Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

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

Bei einer Polyarthritis oder erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Dosis 50 mg und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte Benepali 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.

#### **Hinweise zur und Art der Anwendung**

Benepali wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

**Eine vollständige Anleitung zur Benepali-Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung“.** Mischen Sie die Benepali-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

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

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Benepali angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie mehr Benepali 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 Anwendung von Benepali 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, wenden Sie nicht die doppelte Menge (2 Dosen am selben Tag) an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Benepali 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 Benepali 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 (erhabene 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 Benepali sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

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

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion** (einschließlich Lungenentzündung, tiefen Hautinfektionen, 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** 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 oder mehrere der oben genannten Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Weitere Nebenwirkungen

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

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)  
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen) ; Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung; diese treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf; einige Patienten zeigten Reaktionen an einer kurz zuvor verwendeten Injektionsstelle) sowie Kopfschmerzen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)  
Allergische Reaktionen; Fieber; Hautausschlag; Juckreiz; gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)  
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen); verminderte Anzahl der Blutplättchen; Hautkrebs (ausgenommen Melanome); lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem); Nesselsucht (erhabene rote oder blasser, häufig juckende Hautflecken); Augenentzündung; Psoriasis (neu oder verschlechtert); Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung); Bauchkrämpfe und -schmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut

im Stuhl (Anzeichen für Darmerkrankungen).

- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)  
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen); Lymphom (eine Art von Blutkrebs); Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs); 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; neu auftretende Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz); Krampfanfälle; Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen); Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann; Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich); Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose); Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich); flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten); opportunistische Infektionen (darunter Tuberkulose und weitere Infektionen, die bei einer geschwächten Immunabwehr gegen Krankheiten auftreten); Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag); kutane Vaskulitis (Entzündung von Blutgefäßen in der Haut); Nervenschädigung, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Atmung beeinträchtigt und Körperorgane geschädigt werden können).
- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)  
Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen; toxische epidermale Nekrolyse (eine lebensbedrohliche Hauterkrankung).
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)  
Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs); Kaposi-Sarkom (eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf); 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 Hautausschlag einhergehen); Listeriose (eine bakterielle Infektion); Schädigung der winzigen Filter in den Nieren, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt (Glomerulonephritis).

### **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 Benepali aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.



Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Fertigspritze nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ 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. 30 Minuten, damit die Benepali-Lösung in der Spritze Raumtemperatur erreichen kann.** Erwärmen Sie Benepali nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Benepali kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 31 Tagen bei Temperaturen bis maximal 30 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Benepali muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 31 Tagen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie Benepali aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem Benepali entsorgt werden sollte (nicht mehr als 31 Tage nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung in der Spritze. Sie muss klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Benepali normal. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung 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 Benepali enthält**

- Der Wirkstoff ist: Etanercept. Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Benepali enthält Natrium“).

### **Wie Benepali aussieht und Inhalt der Packung**

Benepali ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich. Die Injektionslösung (Injektion) ist klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb.

Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigspritzen, Bündelpackungen mit 2 Kartons, die je 4 Fertigspritzen enthalten, und Bündelpackungen mit 6 Kartons, die je 4 Fertigspritzen enthalten, verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

### **Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

Sími: + 354 800 9836

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**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

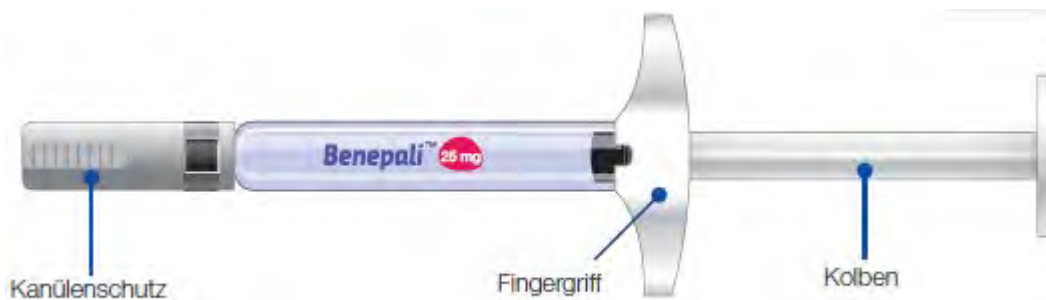
Lesen Sie die Hinweise zur Anwendung, bevor Sie mit der Anwendung von Benepali beginnen und jedes Mal, wenn Sie ein neues Rezept für dieses Arzneimittel einlösen. Die Angaben haben sich unter Umständen geändert.

- Versuchen Sie **nicht**, sich die Injektion selbst zu verabreichen, es sei denn, Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft hat Sie in der richtigen Injektionstechnik bereits unterwiesen.

**Eine Fertigspritze zur einmaligen Verwendung enthält eine 25-mg-Dosis Benepali.**

Wählen Sie eine gut ausgeleuchtete, saubere Arbeitsfläche und legen Sie alle benötigten Gegenstände bereit:

- **Eine neue Benepali-Fertigspritze**



- Fertigspritze **nicht** schütteln.

**In der Packung nicht enthalten:**

- **1 Alkoholtupfer, Kompresse und Pflaster**



- **Abwurfbehälter**



### A. Bevor Sie beginnen

#### 1. Kontrollieren Sie die Fertigspritze:

**Kontrollieren Sie das auf dem Etikett der Fertigspritze angegebene Verfalldatum.**

- Sie dürfen die Fertigspritze nach Ablauf des Verfalldatums **nicht** mehr verwenden.
- Sie dürfen die Fertigspritze **nicht** mehr verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Bestandteile im Inneren der Fertigspritze könnten beschädigt worden sein.
- Sie dürfen die Fertigspritze **nicht** verwenden, wenn der Kanülenschutz fehlt oder locker ist.

#### 2. Kontrollieren Sie die Lösung:

**Sehen Sie sich das Arzneimittel in der Fertigspritze genau an.**

Das Arzneimittel muss klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten.

- Sie dürfen die Lösung **nicht** verwenden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält.

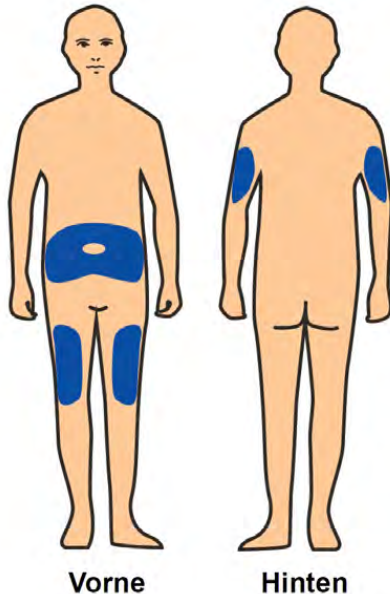
### 3. Lassen Sie das Arzneimittel Raumtemperatur erreichen:

Nehmen Sie eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank und lassen Sie diese mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie die Injektion vornehmen.

Dies ist wichtig, weil das Arzneimittel dann leichter und angenehmer zu injizieren ist.

- Ziehen Sie den Kanülenschutz **erst dann** von der Spritze ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- Erwärmen Sie Benepali **nicht** auf andere Art und Weise, z. B. in der Mikrowelle oder in heißem Wasser.

### 4. Auswahl der Injektionsstelle:



Der Inhalt der Benepali-Fertigspritze wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Als Injektionsstellen kommen in Frage: Oberschenkel, Bauch und Rückseite der Oberarme (siehe Abbildung links).

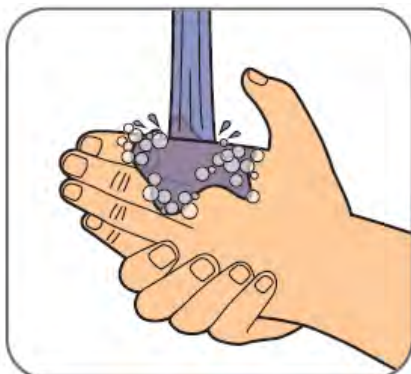
**Für jede neue Injektion ist eine andere Injektionsstelle zu wählen.**

Wenn Sie in den Bauch injizieren, muss die Injektionsstelle in einem Abstand von mindestens 5 cm vom Bauchnabel gewählt werden.

- Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut rot, hart oder berührungsempfindlich ist oder einen Bluterguss aufweist.
- Injizieren Sie **nicht** an Stellen mit Narben oder Dehnungsstreifen.
- Wenn Sie an Psoriasis leiden, achten Sie darauf, die Injektion **nicht** direkt an erhabenen, verdickten, geröteten oder schuppigen Hautflecken oder Läsionen vorzunehmen.

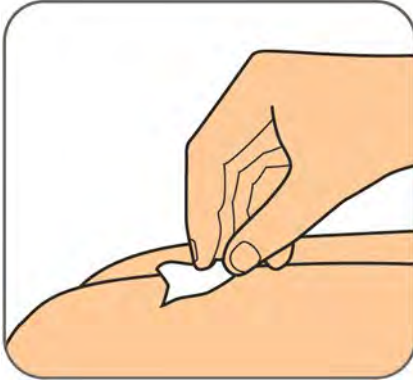
### B. Injektionsschritte

#### Schritt 1:



**Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife.**

### Schritt 2:

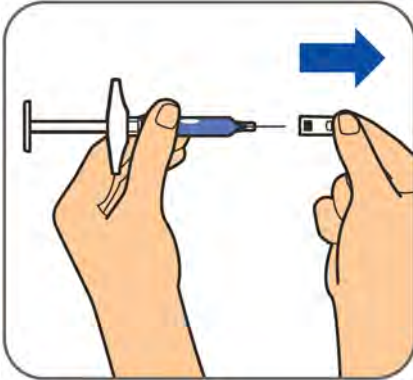


**Wischen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab.**

Zur Wahl der Injektionsstelle siehe „Auswahl der Injektionsstelle“.

- Berühren Sie diesen Bereich danach **nicht** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.

### Schritt 3:



**Ziehen Sie den Kanülenschutz gerade ab und entsorgen Sie diesen im Mülleimer oder Abwurfbehälter.**

Zur Wahl einer Injektionsstelle siehe „Auswahl der Injektionsstelle“.

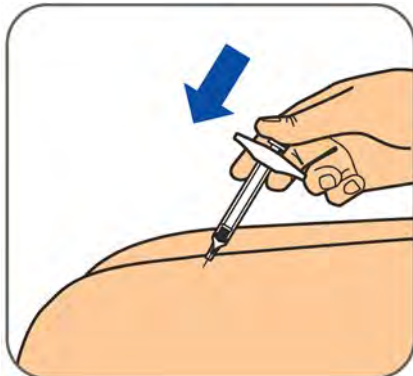
- Sie dürfen den Kanülenschutz beim Entfernen **nicht** drehen oder biegen, da sonst die Kanüle beschädigt werden kann.
- Sie dürfen die Kolbenstange beim Abziehen des Kanülenschutzes **nicht** berühren.
- **Setzen Sie den Kanülenschutz nie wieder auf die Kanüle auf.**

### Schritt 4:



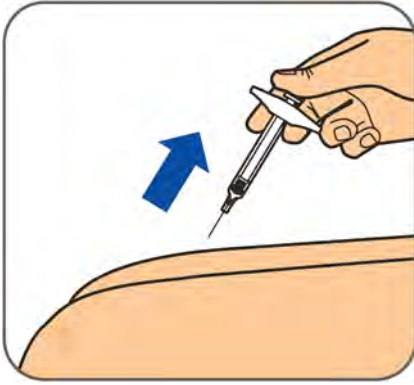
**Drücken Sie die Haut an der gereinigten Injektionsstelle vorsichtig zu einer Hautfalte zusammen. Halten Sie die Fertigspritze in einem Winkel von 45° zur Haut. Stechen Sie die Kanüle mit einer schnellen, kurzen Bewegung ganz in die Haut.** Sobald die Kanüle vollständig in die Haut eingeführt ist, können Sie die gehaltene Hautfalte wieder loslassen.

### Schritt 5:



**Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die gesamte Benepali-Lösung zu injizieren.**

### Schritt 6:



Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Kanüle aus der Haut in demselben Winkel, in dem sie auch eingeführt wurde.

- Verschießen Sie die Kanüle **nie** wieder mit der Schutzkappe. Beim Wiederaufsetzen der Schutzkappe könnten Sie sich eine Nadelstichverletzung zuziehen.

### Entsorgung:



Entsorgen Sie die Spritze als Ganzes in einem fachgerechten Abwurfbehälter.

Hinweise zur sachgerechten Entsorgung eines vollen Abwurfbehälters erhalten Sie von Ihrem Arzt. Abwurfbehälter sind in Ihrer Apotheke erhältlich.

- Abwurfbehälter dürfen **nicht** im Hausmüll entsorgt werden.
- **Nicht** recyceln.
- Eine bereits gebrauchte Benepali-Fertigspritze darf **nicht** erneut verwendet werden.
- **Bewahren Sie den Abwurfbehälter stets für Kinder unzugänglich auf.**

### C. Versorgung der Injektionsstelle

Falls es an der Injektionsstelle zu einer Blutung kommt, können Sie einen Tupfer oder Verbandmull auf die Injektionsstelle drücken.

- Reiben Sie **nicht** an der Injektionsstelle.

Bei Bedarf decken Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster ab.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Etanercept

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

#### 1. Was ist Benepali und wofür wird es angewendet?

Benepali enthält den Wirkstoff Etanercept.

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

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann Benepali angewendet werden bei:

- mittelschwerer oder schwerer **rheumatoider Arthritis**;
- **Psoriasis-Arthritis**;
- schwerer **axialer Spondyloarthritis** einschließlich **Morbus Bechterew** (ankylosierende Spondylitis);
- mittelschwerer oder schwerer **Plaque-Psoriasis**.

Bei jeder der genannten Erkrankungen wird Benepali gewöhnlich dann eingesetzt, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der **rheumatoiden Arthritis** wird Benepali 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 Benepali das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.



Benepali 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 Benepali die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

Benepali 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, die 62,5 kg oder mehr wiegen.
  - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen.
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind.
- Schwere Plaque-Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen und unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können).

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Benepali beachten?

### **Benepali darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind **allergisch gegen Etanercept** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen **Bestandteile dieses Arzneimittels** 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 Benepali 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 Benepali anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Benepali 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 Benepali 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 die Anwendung von Benepali beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit Benepali behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit Benepali 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 Benepali-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit Benepali 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 Benepali beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die Benepali-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 Benepali 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 Benepali geeignet ist.
- **Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder der des Kindes eine Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen Benepali 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 Benepali 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 Benepali behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln. Einige Kinder und jugendliche Patienten, die Etanercept oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie Etanercept wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten. Einige Patienten, die Benepali 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 Benepali für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen gegen Windpocken erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** Benepali 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:** Benepali 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 Benepali-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

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

### **Kinder und Jugendliche**

Benepali ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 62,5 kg.

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der Benepali-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein Polioimpfstoff zum Einnehmen (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit Benepali nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.

Im Allgemeinen sollte Benepali bei Kindern mit Polyarthrit oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiertes Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg nicht angewendet werden.

### **Anwendung von Benepali zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin).

Sie oder das Kind dürfen Benepali **nicht** zusammen mit Arzneimitteln **anwenden**, die als Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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.

Benepali sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Wenn Sie während der Schwangerschaft Benepali erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Etanercept erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein Etanercept oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft Etanercept erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Benepali stillen möchten. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von Benepali während der Schwangerschaft und Stillzeit informieren.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Daten vor, ob die Anwendung von Benepali die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### **Benepali enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist Benepali 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 Benepali zu stark oder zu schwach ist.

#### **Anwendung bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren)**

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

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

##### Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt einmal wöchentlich 50 mg.

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

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Arzneimittel) entscheiden, wie lange Sie Benepali anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte Benepali 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**

Die 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. Kinder und Jugendliche, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können eine Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

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

Bei einer Polyarthritis oder erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Dosis 50 mg und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte Benepali 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.

### **Hinweise zur und Art der Anwendung**

Benepali wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

**Eine vollständige Anleitung zur Benepali-Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung“.** Mischen Sie die Benepali-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von Benepali angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie mehr Benepali 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 Anwendung von Benepali 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, wenden Sie nicht die doppelte Menge (2 Dosen am selben Tag) an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von Benepali 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 Benepali 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 (erhabene 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 Benepali sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

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

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion** (einschließlich Lungenentzündung, tiefen

Hautinfektionen, 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** 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 oder mehrere der oben genannten Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Weitere Nebenwirkungen

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

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)  
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen); Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung; diese treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf; einige Patienten zeigten Reaktionen an einer kurz zuvor verwendeten Injektionsstelle) sowie Kopfschmerzen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)  
Allergische Reaktionen; Fieber; Hautausschlag; Juckreiz; gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)  
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen); verminderte Anzahl der Blutplättchen; Hautkrebs (ausgenommen Melanome); lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem); Nesselsucht (erhabene rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken); Augenentzündung; Psoriasis (neu oder verschlechtert); Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung); Bauchkrämpfe und -schmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl (Anzeichen für Darmerkrankungen).

- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)  
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen); Lymphom (eine Art von Blutkrebs); Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs); 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; neu auftretende Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz); Krampfanfälle; Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen); Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann; Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich); Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose); Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich); flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpuroter Hautausschlag und/oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten); opportunistische Infektionen (darunter Tuberkulose und weitere Infektionen, die bei einer geschwächten Immunabwehr gegen Krankheiten auftreten); Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag); kutane Vaskulitis (Entzündung von Blutgefäßen in der Haut); Nervenschädigung, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Atmung beeinträchtigt und Körperorgane geschädigt werden können).
- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)  
Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen; toxische epidermale Nekrolyse (eine lebensbedrohliche Hauterkrankung).
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)  
Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs); Kaposi-Sarkom (eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf); 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 Hautausschlag einhergehen); Listeriose (eine bakterielle Infektion); Schädigung der winzigen Filter in den Nieren, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt (Glomerulonephritis).

### **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 Benepali aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Fertigspritze nach

„Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ 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. 30 Minuten, damit die Benepali-Lösung in der Spritze Raumtemperatur erreichen kann.** Erwärmen Sie Benepali nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Benepali kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 31 Tagen bei Temperaturen bis maximal 30 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Benepali muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 31 Tagen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie Benepali aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem Benepali entsorgt werden sollte (nicht mehr als 31 Tage nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung in der Spritze. Sie muss klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Benepali normal. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung 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 Benepali enthält**

- Der Wirkstoff ist: Etanercept. Jede Fertigspritze enthält 50 mg Etanercept.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Benepali enthält Natrium“).

### **Wie Benepali aussieht und Inhalt der Packung**

Benepali ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich. Die Injektionslösung (Injektion) ist klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb.

Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 3 Kartons, die je 4 Fertigspritzen enthalten, verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

### **Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande



Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**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

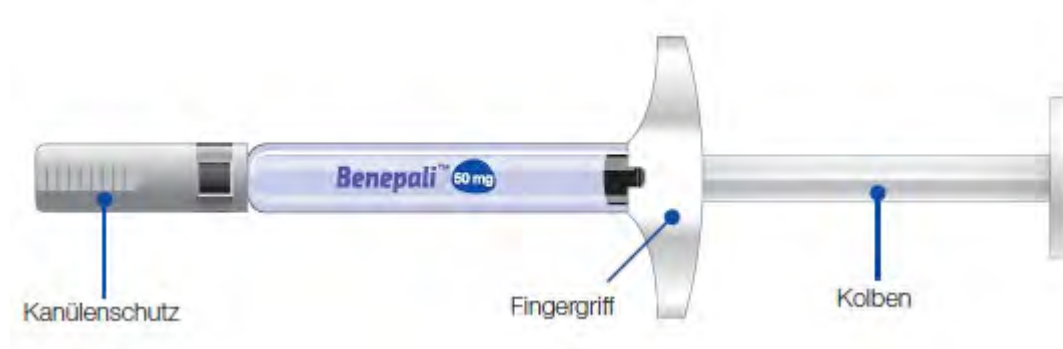
Lesen Sie die Hinweise zur Anwendung, bevor Sie mit der Anwendung von Benepali beginnen und jedes Mal, wenn Sie ein neues Rezept für dieses Arzneimittel einlösen. Die Angaben haben sich unter Umständen geändert.

- Versuchen Sie **nicht**, sich die Injektion selbst zu verabreichen, es sei denn, Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft hat Sie in der richtigen Injektionstechnik bereits unterwiesen.

**Eine Fertigspritze zur einmaligen Verwendung enthält eine 50-mg-Dosis Benepali.**

Wählen Sie eine gut ausgeleuchtete, saubere Arbeitsfläche und legen Sie alle benötigten Gegenstände bereit:

- **Eine neue Benepali-Fertigspritze**



- Fertigspritze **nicht** schütteln.

**In der Packung nicht enthalten:**

- **1 Alkoholtupfer, Kompresse und Pflaster**



- **Abwurfbehälter**



### A. Bevor Sie beginnen

#### 1. Kontrollieren Sie die Fertigspritze:

**Kontrollieren Sie das auf dem Etikett der Fertigspritze angegebene Verfalldatum.**

- Sie dürfen die Fertigspritze nach Ablauf des Verfalldatums **nicht** mehr verwenden.
- Sie dürfen die Fertigspritze **nicht** mehr verwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Bestandteile im Inneren der Fertigspritze könnten beschädigt worden sein.
- Sie dürfen die Fertigspritze **nicht** verwenden, wenn der Kanülschutz fehlt oder locker ist.

#### 2. Kontrollieren Sie die Lösung:

**Sehen Sie sich das Arzneimittel in der Fertigspritze genau an.**

Das Arzneimittel muss klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten.

- Sie dürfen die Lösung **nicht** verwenden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält.

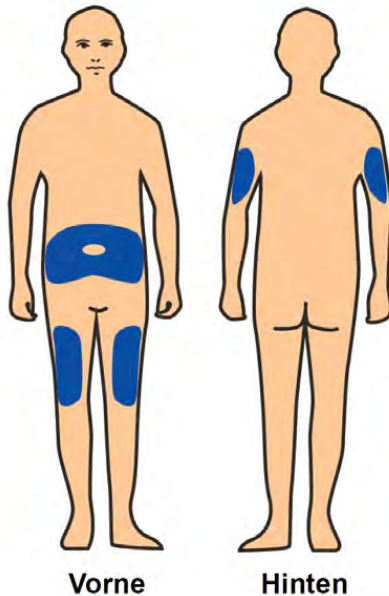
### 3. Lassen Sie das Arzneimittel Raumtemperatur erreichen:

Nehmen Sie eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank und lassen Sie diese mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie die Injektion vornehmen.

Dies ist wichtig, weil das Arzneimittel dann leichter und angenehmer zu injizieren ist.

- Ziehen Sie den Kanülenschutz **erst dann** von der Spritze ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- Erwärmen Sie Benepali **nicht** auf andere Art und Weise, z. B. in der Mikrowelle oder in heißem Wasser.

### 4. Auswahl der Injektionsstelle:



Der Inhalt der Benepali-Fertigspritze wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Als Injektionsstellen kommen in Frage: Oberschenkel, Bauch und Rückseite der Oberarme (siehe Abbildung links).

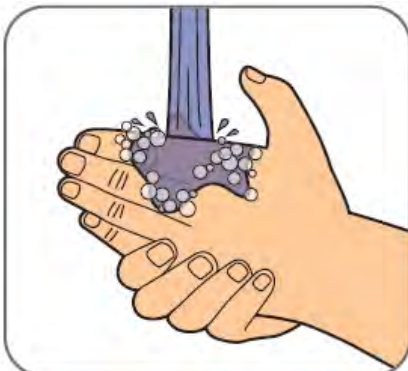
Für jede neue Injektion ist eine andere Injektionsstelle zu wählen.

Wenn Sie in den Bauch injizieren, muss die Injektionsstelle in einem Abstand von mindestens 5 cm vom Bauchnabel gewählt werden.

- Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut rot, hart oder berührungsempfindlich ist oder einen Bluterguss aufweist.
- Injizieren Sie **nicht** an Stellen mit Narben oder Dehnungstreifen.
- Wenn Sie an Psoriasis leiden, achten Sie darauf, die Injektion **nicht** direkt an erhabenen, verdickten, geröteten oder schuppigen Hautflecken oder Läsionen vorzunehmen.

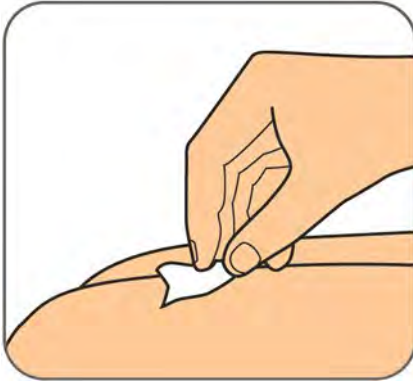
### B. Injektionsschritte

#### Schritt 1:



Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife.

#### Schritt 2:

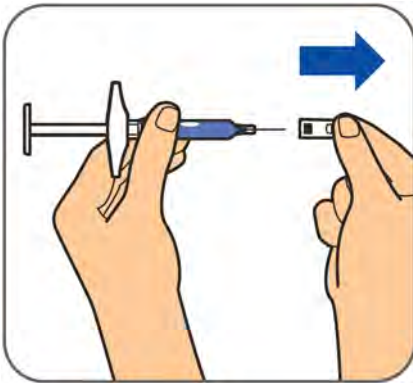


**Wischen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab.**

Zur Wahl der Injektionsstelle siehe „Auswahl der Injektionsstelle“.

- Berühren Sie diesen Bereich danach **nicht** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.

#### Schritt 3:



**Ziehen Sie den Kanülenschutz gerade ab und entsorgen Sie diesen im Mülleimer oder Abwurfbehälter.**

Zur Wahl einer Injektionsstelle siehe „Auswahl der Injektionsstelle“.

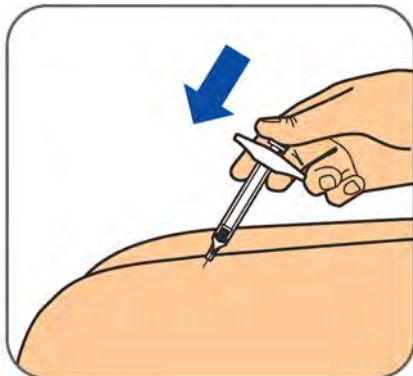
- Sie dürfen den Kanülenschutz beim Entfernen **nicht** drehen oder biegen, da sonst die Kanüle beschädigt werden kann.
- Sie dürfen die Kolbenstange beim Abziehen des Kanülenschutzes **nicht** berühren.
- **Setzen Sie den Kanülenschutz nie wieder auf die Kanüle auf.**

#### Schritt 4:



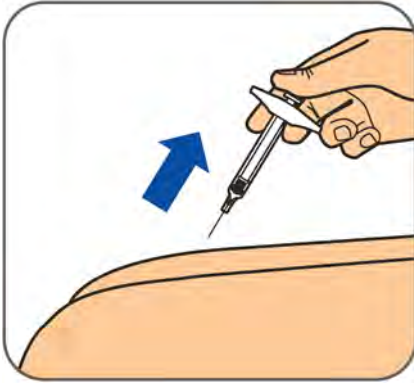
**Drücken Sie die Haut an der gereinigten Injektionsstelle vorsichtig zu einer Hautfalte zusammen. Halten Sie die Fertigspritze in einem Winkel von 45° zur Haut. Stechen Sie die Kanüle mit einer schnellen, kurzen Bewegung ganz in die Haut. Sobald die Kanüle vollständig in die Haut eingeführt ist, können Sie die gehaltene Hautfalte wieder loslassen.**

#### Schritt 5:



**Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die gesamte Benepali-Lösung zu injizieren.**

### Schritt 6:



Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Kanüle aus der Haut in demselben Winkel, in dem sie auch eingeführt wurde.

- Verschießen Sie die Kanüle **nie** wieder mit der Schutzkappe. Beim Wiederaufsetzen der Schutzkappe könnten Sie sich eine Nadelstichverletzung zuziehen.

### Entsorgung:



Entsorgen Sie die Spritze als Ganzes in einem fachgerechten Abwurfbehälter.

Hinweise zur sachgerechten Entsorgung eines vollen Abwurfbehälters erhalten Sie von Ihrem Arzt. Abwurfbehälter sind in Ihrer Apotheke erhältlich.

- Abwurfbehälter dürfen **nicht** im Hausmüll entsorgt werden.
- **Nicht** recyceln.
- Eine bereits gebrauchte Benepali-Fertigspritze darf **nicht** erneut verwendet werden.
- **Bewahren Sie den Abwurfbehälter stets für Kinder unzugänglich auf.**

### C. Versorgung der Injektionsstelle

Falls es an der Injektionsstelle zu einer Blutung kommt, können Sie einen Tupfer oder Verbandmull auf die Injektionsstelle drücken.

- Reiben Sie **nicht** an der Injektionsstelle.

Bei Bedarf decken Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster ab.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen Etanercept

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

#### 1. Was ist Benepali und wofür wird es angewendet?

Benepali enthält den Wirkstoff Etanercept.

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

Bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) kann Benepali angewendet werden bei:

- mittelschwerer oder schwerer **rheumatoider Arthritis**;
- **Psoriasis-Arthritis**;
- schwerer **axialer Spondyloarthritis** einschließlich **Morbus Bechterew** (ankylosierende Spondylitis);
- mittelschwerer oder schwerer **Plaque-Psoriasis**.

Bei jeder der genannten Erkrankungen wird Benepali gewöhnlich dann eingesetzt, wenn andere weitverbreitete Therapien nicht ausreichend wirksam waren oder für Sie nicht geeignet sind.

Bei der **rheumatoiden Arthritis** wird Benepali 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 Benepali das Fortschreiten der durch die rheumatoide Arthritis hervorgerufenen Schädigung Ihrer Gelenke verlangsamen und Ihre Fähigkeit verbessern, Alltagsaktivitäten durchzuführen.

Benepali 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 Benepali die durch die Krankheit verursachten strukturellen Schädigungen dieser Gelenke verlangsamen.

Benepali 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, die 62,5 kg oder mehr wiegen.
  - Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen.
- Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, wenn andere gängige Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder für sie nicht geeignet sind.
- Schwere Plaque-Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen und unzureichend auf eine Lichttherapie oder eine andere Therapie angesprochen haben (oder diese nicht anwenden können).

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Benepali beachten?

### **Benepali darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie oder das von Ihnen betreute Kind **allergisch gegen Etanercept** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen **Bestandteile dieses Arzneimittels** 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 Benepali 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 Benepali anwenden.

- **Allergische Reaktionen:** Wenn bei Ihnen oder dem Kind allergische Reaktionen wie z. B. ein Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atmen, Schwindel oder Hautausschlag auftreten, injizieren Sie Benepali 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 Benepali 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 die Anwendung von Benepali beendet haben.

- **Tuberkulose:** Da Tuberkulosefälle bei mit Benepali behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt auf Krankheitszeichen und Symptome einer Tuberkulose achten, bevor die Therapie mit Benepali 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 Benepali-Therapie beginnen. Unter einer Therapie mit Benepali 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 Benepali beenden.
- **Hepatitis C:** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind an Hepatitis C erkrankt sind. Ihr Arzt möchte eventuell die Benepali-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 Benepali 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 Benepali geeignet ist.
- **Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz):** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte oder der des Kindes eine Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz) bekannt ist, da unter diesen Umständen Benepali 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 Benepali 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 Benepali behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Lymphome oder eine andere Krebsart zu entwickeln. Einige Kinder und jugendliche Patienten, die Etanercept oder andere Arzneimittel, die auf die gleiche Weise wie Etanercept wirken, angewendet haben, bekamen Krebs, einschließlich unüblicher Arten, die manchmal zum Tod führten. Einige Patienten, die Benepali 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 Benepali für Sie oder das Kind das Risiko besteht, an Windpocken zu erkranken, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird entscheiden, ob vorbeugende Maßnahmen gegen Windpocken erforderlich sind.
- **Alkoholmissbrauch:** Benepali 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:** Benepali 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 Benepali-Therapie eine geringere Dosis des Arzneimittels gegen Diabetes benötigen.

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

### **Kinder und Jugendliche**

Benepali ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 62,5 kg.

- **Impfungen:** Soweit möglich, sollten bei Kindern vor Einleiten der Benepali-Behandlung alle nach geltendem Impfplan notwendigen Impfungen durchgeführt worden sein. Einige Impfstoffe, wie z. B. ein Polioimpfstoff zum Einnehmen (Impfstoff gegen Kinderlähmung), dürfen während der Behandlung mit Benepali nicht verabreicht werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie oder das Kind eine Impfung erhalten.

Im Allgemeinen sollte Benepali bei Kindern mit Polyarthritis oder erweiterter (extended) Oligoarthritis im Alter unter 2 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg, bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis oder Psoriasis-Arthritis im Alter unter 12 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg und bei Kindern mit Psoriasis im Alter unter 6 Jahren oder mit einem Gewicht unter 62,5 kg nicht angewendet werden.

### **Anwendung von Benepali zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen (einschließlich Anakinra, Abatacept oder Sulfasalazin).

Sie oder das Kind dürfen Benepali **nicht** zusammen mit Arzneimitteln **anwenden**, die als Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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.

Benepali sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Wenn Sie während der Schwangerschaft Benepali erhielten, kann Ihr Baby ein höheres Infektionsrisiko haben. Eine Studie hat außerdem ergeben, dass mehr Geburtsfehler auftraten, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Etanercept erhielt, im Vergleich zu Müttern, die kein Etanercept oder andere ähnliche Arzneimittel (TNF-Antagonisten) erhielten, wobei jedoch eine spezielle Art des berichteten Geburtsfehlers nicht festzustellen war. In einer anderen Studie wurde bei Müttern, die während der Schwangerschaft Etanercept erhielten, kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler festgestellt. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für Ihr Baby überwiegt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Benepali stillen möchten. Bevor das Baby eine Impfung erhält, ist es wichtig, dass Sie die Ärzte und anderen medizinischen Fachkräfte des Babys über die Anwendung von Benepali während der Schwangerschaft und Stillzeit informieren.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Daten vor, ob die Anwendung von Benepali die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### **Benepali enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist Benepali 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 Benepali zu stark oder zu schwach ist.

#### **Anwendung bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren)**

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

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

##### Plaque-Psoriasis

Die übliche Dosis beträgt einmal wöchentlich 50 mg.

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

Ihr Arzt wird aufgrund des Behandlungserfolgs (durch das Arzneimittel) entscheiden, wie lange Sie Benepali anwenden sollen und ob eine erneute Behandlung erforderlich ist. Sollte Benepali 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**

Die 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. Kinder und Jugendliche, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können eine Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

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

Bei einer Polyarthritis oder erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, oder bei einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, beträgt die übliche Dosis zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.

Bei der Psoriasis bei Patienten ab dem Alter von 6 Jahren, die 62,5 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Dosis 50 mg und sollte einmal wöchentlich verabreicht werden. Sollte Benepali 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.

### **Hinweise zur und Art der Anwendung**

Benepali wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung).

**Eine vollständige Anleitung zur Benepali-Injektion finden Sie im Abschnitt 7 „Hinweise zur Anwendung“.** Mischen Sie die Benepali-Lösung nicht mit anderen Arzneimitteln.

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von Benepali angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie mehr Benepali 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 Anwendung von Benepali 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, wenden Sie nicht die doppelte Menge (2 Dosen am selben Tag) an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von Benepali 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 Benepali 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 (erhabene 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 Benepali sein, sodass Sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

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

- Anzeichen einer **schwerwiegenden Infektion** (einschließlich Lungenentzündung, tiefen

Hautinfektionen, 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** 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 oder mehrere der oben genannten Symptome auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder gehen Sie in die nächste Krankenhaus-Notaufnahme.

Weitere Nebenwirkungen

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

- **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)  
Infektionen (einschließlich Erkältung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Harnwegs- und Hautinfektionen); Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Rötung, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung; diese treten nach dem 1. Behandlungsmonat nicht mehr so häufig auf; einige Patienten zeigten Reaktionen an einer kurz zuvor verwendeten Injektionsstelle) sowie Kopfschmerzen.
- **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)  
Allergische Reaktionen; Fieber; Hautausschlag; Juckreiz; gegen normales Gewebe gerichtete Antikörper (Bildung von Autoantikörpern).
- **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)  
Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Lungenentzündung, Wundrose, Gelenkinfektionen, Blutinfektion und Infektionen an unterschiedlichen Stellen), Verschlechterung einer Herzschwäche (kongestiven Herzinsuffizienz), verminderte Anzahl roter Blutkörperchen, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, verminderte Anzahl der Neutrophilen (bestimmte Art weißer Blutkörperchen); verminderte Anzahl der Blutplättchen; Hautkrebs (ausgenommen Melanome); lokal begrenzte Hautschwellung (Angioödem); Nesselsucht (erhabene rote oder blasse, häufig juckende Hautflecken); Augenentzündung; Psoriasis (neu oder verschlechtert); Entzündung der Blutgefäße mit Auswirkung auf mehrere Organe, erhöhte Leberwerte (bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt werden, sind erhöhte Leberwerte eine häufige Nebenwirkung); Bauchkrämpfe und -schmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust oder Blut im Stuhl (Anzeichen für Darmerkrankungen).

- **Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)  
Schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich schwerer lokal begrenzter Hautschwellung und pfeifendem Atmen); Lymphom (eine Art von Blutkrebs); Leukämie (Blut und Knochenmark betreffender Krebs); 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; neu auftretende Herzmuskelschwäche mit Stauungszeichen (kongestive Herzinsuffizienz); Krampfanfälle; Lupus oder Lupus-ähnliches Syndrom (Symptome können anhaltenden Ausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit einschließen); Hautausschlag, der zu schwerer Blasenbildung und Hautabschälung führen kann; Leberentzündung, die durch das körpereigene Immunsystem verursacht wird (Autoimmunhepatitis; bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit gelegentlich); Erkrankung des Immunsystems mit möglichen Auswirkungen auf Lunge, Haut und Lymphknoten (Sarkoidose); Entzündung oder Vernarbung der Lunge (bei Patienten, die auch mit Methotrexat behandelt werden, ist die Häufigkeit von Entzündungen oder Vernarbungen der Lunge gelegentlich); flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten); opportunistische Infektionen (darunter Tuberkulose und weitere Infektionen, die bei einer geschwächten Immunabwehr gegen Krankheiten auftreten); Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag); kutane Vaskulitis (Entzündung von Blutgefäßen in der Haut); Nervenschädigung, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Atmung beeinträchtigt und Körperorgane geschädigt werden können).
- **Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen)  
Funktionsstörung des Knochenmarks hinsichtlich der Bildung wichtiger Blutzellen; toxische epidermale Nekrolyse (eine lebensbedrohliche Hauterkrankung).
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)  
Merkelzellkarzinom (eine Form von Hautkrebs); Kaposi-Sarkom (eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf); 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 Hautausschlag einhergehen); Listeriose (eine bakterielle Infektion); Schädigung der winzigen Filter in den Nieren, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt (Glomerulonephritis).

### **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 Benepali aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett des Fertigpens nach

„Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ 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. 30 Minuten, damit die Benepali-Lösung im Pen Raumtemperatur erreichen kann.** Erwärmen Sie Benepali nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.

Benepali kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 31 Tagen bei Temperaturen bis maximal 30 °C außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Benepali muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 31 Tagen nach Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet wird. Es wird empfohlen, dass Sie sich das Datum notieren, an dem Sie Benepali aus dem Kühlschrank nehmen, und auch das Datum, nach dem Benepali entsorgt werden sollte (nicht mehr als 31 Tage nach der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Überprüfen Sie die Lösung im Pen, indem Sie durch das durchsichtige Kontrollfenster schauen. Die Lösung muss klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für Benepali normal. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung 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 Benepali enthält**

- Der Wirkstoff ist: Etanercept. Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Benepali enthält Natrium“).

### **Wie Benepali aussieht und Inhalt der Packung**

Benepali ist als Injektionslösung in einem Fertigpen erhältlich. Die Injektionslösung (Injektion) ist klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb.

Benepali ist in Packungen mit je 4 Fertigpens und Bündelpackungen mit 3 Kartons, die je 4 Fertigpens enthalten, verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

### **Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10



**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**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

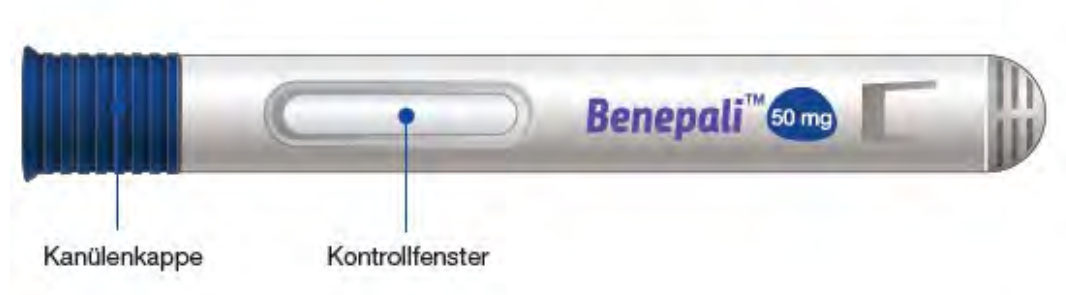
Lesen Sie die Hinweise zur Anwendung, bevor Sie mit der Anwendung von Benepali beginnen und jedes Mal, wenn Sie ein neues Rezept für dieses Arzneimittel einlösen. Die Angaben haben sich unter Umständen geändert.

- Versuchen Sie **nicht**, sich die Injektion selbst zu verabreichen, es sei denn, Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft hat Sie in der richtigen Injektionstechnik bereits unterwiesen.

**Ein Fertipen zur einmaligen Verwendung enthält eine 50-mg-Dosis Benepali.**

Wählen Sie eine gut ausgeleuchtete, saubere Arbeitsfläche und legen Sie alle benötigten Gegenstände bereit:

- **Ein neuer Benepali-Fertipen**



- Fertipen **nicht** schütteln.

**In der Packung nicht enthalten:**

- **1 Alkoholtupfer, Kompresse und Pflaster**



- **Abwurfbehälter**



### A. Bevor Sie beginnen

#### 1. Kontrollieren Sie den Fertipen:

**Kontrollieren Sie das auf dem Etikett des Fertipens angegebene Verfalldatum.**

- Sie dürfen den Fertipen nach Ablauf des Verfalldatums **nicht** mehr verwenden.
- Sie dürfen den Fertipen **nicht** mehr verwenden, wenn er auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Bestandteile im Inneren des Fertipens könnten beschädigt worden sein.
- Sie dürfen den Fertipen **nicht** verwenden, wenn die Kanülenkappe fehlt oder locker ist.

#### 2. Kontrollieren Sie die Lösung:

**Sehen Sie sich das Arzneimittel durch das Kontrollfenster genau an.**

Das Arzneimittel muss klar bis leicht schillernd, farblos oder blassgelb sein und kann kleine weiße oder fast durchsichtige Proteinpartikel enthalten.

- Sie dürfen die Lösung **nicht** verwenden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder andere als die oben beschriebenen Partikel enthält.

#### 3. Lassen Sie das Arzneimittel Raumtemperatur erreichen:

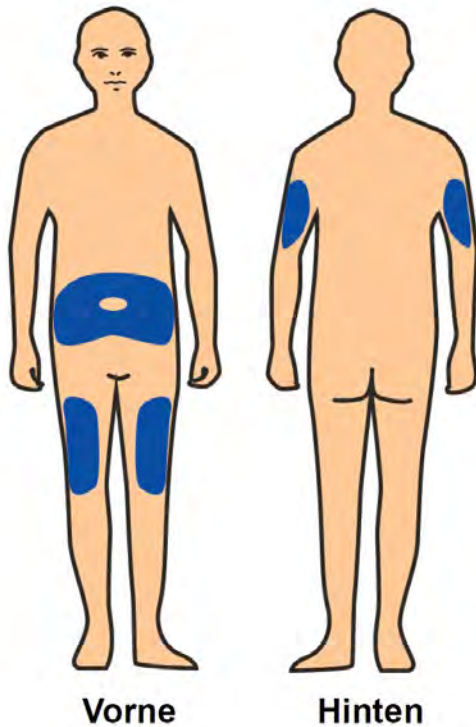
**Nehmen Sie einen Fertipen aus dem im Kühlschranks aufbewahrten Umkarton und lassen**

**Sie den Pen mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie die Injektion vornehmen.**

Dies ist wichtig, weil das Arzneimittel dann leichter und angenehmer zu injizieren ist.

- Ziehen Sie die Kanülenkappe **erst dann** ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- Erwärmen Sie Benepali **nicht** auf andere Art und Weise, z. B. in der Mikrowelle oder in heißem Wasser.

#### 4. Auswahl der Injektionsstelle:



**Der Inhalt des Benepali-Fertigpens wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Als Injektionsstellen kommen in Frage: Oberschenkel, Bauch und Rückseite der Oberarme (siehe Abbildung links).**

**Für jede neue Injektion ist eine andere Injektionsstelle zu wählen.**

Wenn Sie in den Bauch injizieren, muss die Injektionsstelle in einem Abstand von mindestens 5 cm vom Bauchnabel gewählt werden.

- Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut rot, hart oder berührungsempfindlich ist oder einen Bluterguss aufweist.
- Injizieren Sie **nicht** an Stellen mit Narben oder Dehnungsstreifen.
- Wenn Sie an Psoriasis leiden, achten Sie darauf, die Injektion **nicht** direkt an erhabenen, verdickten, geröteten oder schuppigen Hautflecken oder Läsionen vorzunehmen.

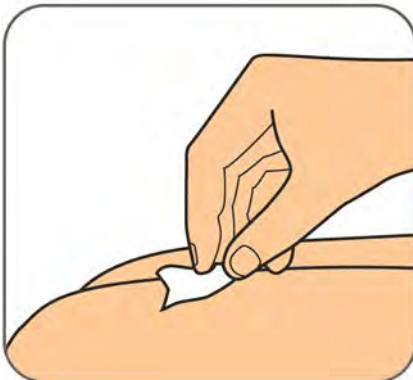
## B. Injektionsschritte

### Schritt 1:



Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife.

### Schritt 2:

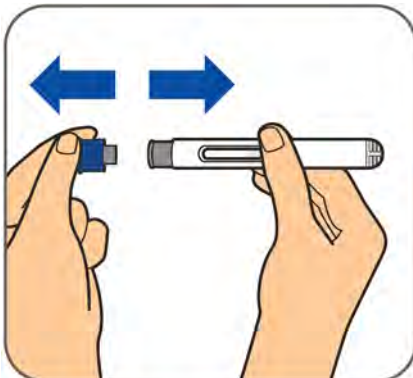


Wischen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab.

Zur Wahl der Injektionsstelle siehe „Auswahl der Injektionsstelle“.

- Berühren Sie diesen Bereich danach **nicht** mehr, bevor Sie die Injektion verabreichen.

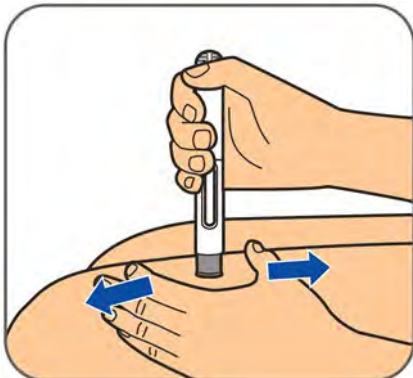
### Schritt 3:



Ziehen Sie die Kanülenkappe gerade ab und entsorgen Sie diese im Mülleimer oder Abwurfbehälter.

- Sie dürfen die Kanülenkappe beim Entfernen **nicht** drehen oder biegen, da sonst die Kanüle beschädigt werden kann. Setzen Sie die Kappe nicht erneut auf die Kanüle auf.
- **Setzen Sie die Kanülenkappe nie wieder auf die Kanüle auf.**

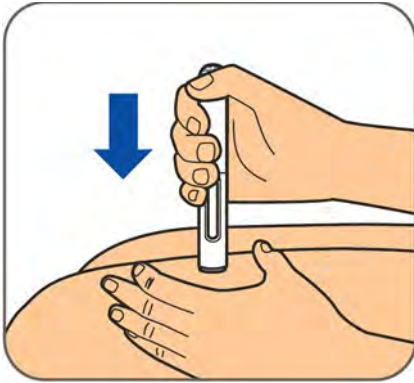
### Schritt 4:



Straffen Sie die Haut um die gereinigte Injektionsstelle vorsichtig. Positionieren Sie den Fertippen in einem Winkel von ca. 90° zur Haut.

- Drücken Sie die Haut **nicht** zusammen.
- Durch Straffen der Haut entsteht eine feste Oberfläche.

#### Schritt 5:



**Drücken Sie den Fertipen fest nach unten auf die für die Injektion gewählte Stelle, um die Injektion zu starten.**

Sie hören ein Klickgeräusch, wenn die Injektion beginnt.

**Halten Sie den Fertipen weiterhin fest gegen die Injektionsstelle gedrückt.**

Achten Sie dabei auf ein zweites Klickgeräusch.

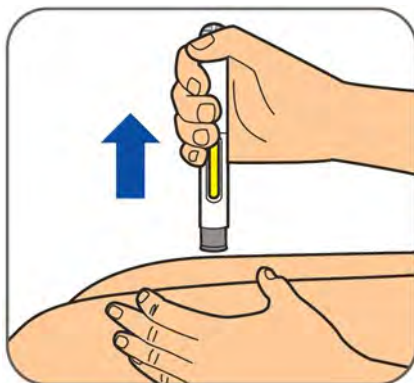
#### Schritt 6:



**Nach dem zweiten Klickgeräusch zählen Sie langsam bis 15, um sicherzugehen, dass die Injektion vollständig erfolgt ist.**

- Drücken Sie den Pen **so lange** fest gegen die Injektionsstelle, bis die Injektion beendet ist.
- Sie dürfen den Fertipen während der Injektion **nicht** bewegen.

#### Schritt 7:



**Heben Sie den leeren Pen von der Haut.**

Der Kanülenschutz fährt aus, um die Kanüle vollständig abzudecken.

**Prüfen Sie, ob die gelbe Kolbenstange ganz im Kontrollfenster sichtbar ist. Dadurch wird bestätigt, dass die gesamte Dosis abgegeben worden ist.**

#### Entsorgung:



**Entsorgen Sie den leeren Pen in einem fachgerechten Abwurfbehälter.**

Hinweise zur sachgerechten Entsorgung eines vollen Abwurfbehälters erhalten Sie von Ihrem Arzt.

Abwurfbehälter sind in Ihrer Apotheke erhältlich.

- Abwurfbehälter dürfen **nicht** im Hausmüll entsorgt werden.
- **Nicht** recyceln.
- **Bewahren Sie den Abwurfbehälter stets für Kinder unzugänglich auf.**

#### C. Versorgung der Injektionsstelle

Falls es an der Injektionsstelle zu einer Blutung kommt, können Sie einen Tupfer oder Verbandmull

auf die Injektionsstelle drücken.

- Reiben Sie **nicht** an der Injektionsstelle.

Bei Bedarf decken Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster ab.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der PRAC ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Etanercept zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über das Risiko des Auftretens von Glomerulonephritis aus der Literatur und Spontanmeldungen im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, darunter in einigen Fällen ein enger zeitlicher Zusammenhang und eine positive De-Challenge, ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Etanercept und Glomerulonephritis nicht ausgeschlossen werden kann. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Etanercept enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den allgemeinen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Etanercept der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Etanercept enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.