

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 25 mg ta' etanercept.

Etanercept hu proteina umana b'fattur nekrotiku għat-tumuri b'funzjoni tar-riċettur p75 Fc, prodott b'teknoloġija rikombinanti tad-DNA bis-sistema ta' espressjoni mammifera fl-ovarji ta' hamster Ċiniż (CHO).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Is-soluzzjoni hija ċara sa kemm kemm opalexxenti, mingħajr kulur jew isfar ċar, u hija fformulata f'pH ta' 6.2 ± 0.3 . L-osmolalità tas-soluzzjoni hi ta' 325 ± 35 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

Benepali f'taħlita ma' methotrexate hu indikat għall-kura ta' artrite rewmatojde attiva minn moderata sa severa fl-adulti meta r-rispons għall-mediċini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda, inkluż methotrexate (kemm-il darba mhux kontra-indikat), kienet inadegwata.

Benepali jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta kuri fit-tul b'methotrexate ma kinux adegwati.

Benepali hu indikat ukoll fil-kura ta' artrite rewmatojde severa, attiva u progressiva fl-adulti li ma kinux ikkurati qabel b'methotrexate.

Benepali, waħdu jew f'taħlita ma' methotrexate, intwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-gogi kif imkejla bl-X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Kura ta' poliartrite (fattur rewmatojde pożittiv jew negattiv) u oligoartrite estiża fit-tfal u adolexxenti mill-età ta' sentejn li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew li ntweraw li ma jittollerawx, methotrexate.

Kura ta' artrite psorjatika f'adolexxenti minn età ta' 12-il sena li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew li ntweraw li ma jittollerawx, methotrexate.

Kura ta' artrite relatata ma' entesite f'adolexxenti minn età ta' 12-il sena li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew li ntweraw li ma jittollerawx, terapija konvenzjonali.

Artrite psorjatika

Il-kura ta' artrite psorjatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons ma kienx adegwat meta ngħataw terapija b'mediċini anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda. Intwera li etanercept itejjeb il-funzjoni fiżika f'pazjenti b'artrite psorjatika, u li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara periferali tal-ġogi kif imkejla bl-X-ray f'pazjenti b'sotto-tipi simmetriċi poliartikulari tal-marda.

Spondiloartrite assjali

Ankylosing spondylitis

Il-kura f'adulti li għandhom ankylosing spondylitis severa u attiva u li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija konvenzjonali.

Spondiloartrite assjali mhux radjografika

Kura ta' adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika severa b'sinjali oġġettivi ta' infjammazzjoni kif indikat minn proteina C-reattiva (CRP) għolja u/jew minn evidenza tal-immaġni tar-reżonanza manjetika (MRI), li kellhom rispons inadegwat għal mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdati (NSAIDs).

Psorjasi tal-plakka

Kura ta' adulti bi psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa li ma rreaġixxewx għal, jew li għandhom kontraindikazzjoni għal, jew li ma jittollerawx terapija sistemika oħra inkluż ciclosporin, methotrexate jew psoralen u dawl ultravjola A (PUVA) (ara sezzjoni 5.1).

Psorjasi pedjatrika tal-plakka

Il-kura ta' psorjasi kronika severa tal-plakka fit-tfal u fl-adolesxenti mill-età ta' 6 snin li huma kkontrollati b'mod inadegwat minn, jew li huma intolleranti għal, terapiji jew fototerapiji sistemiċi oħrajn.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Benepali għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tobba speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjożi u fil-kura ta' artrite rewmatojde, artrite idjopatika taż-żgħażaġh, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis, spondiloartrite assjali mhux radjografika, psorjasi tal-plakka, jew psorjasi pedjatrika tal-plakka. Pazjenti kkurati b'Benepali għandhom jingħataw Kard tal-Pazjent.

Benepali hu disponibbli f'qawwiet ta' 25 u 50 mg.

Pożoloġija

Artrite rewmatojde

25 mg etanercept mogħtija darbtejn fil-ġimgħa hi d-doża rakkomandata. B'mod alternattiv, 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa, intweriet li hi sigura u effettiva (ara sezzjoni 5.1).

Artrite psorjatika, ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mhux radjografika

Id-doża rakkomandata hi ta' 25 mg etanercept mogħtija darbtejn fil-ġimgħa, jew 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa.

Għall-indikazzjonijiet kollha ta' hawn fuq, id-dejta disponibbli tissuġġerixxi li rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' kura. Kura kontinwata għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'pazjent li ma jwieġibx fi hdan dan il-perjodu ta' żmien.

Psorjasi tal-plakka

Id-doża rakkomandata ta' etanercept hi ta' 25 mg mogħtija darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa. B'mod alternattiv, tista' tingħata doża ta' 50 mg darbtejn fil-ġimgħa sa 12-il ġimgħa,

segwita minn, jekk meħtieġ, doża ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew doża ta' 50 mg darba fil-ġimgħa. Il-kura b'Benepali għandha titkompla sakemm ikun hemm tnaqqis fil-mard, sa żmien 24 ġimgħa. Terapija kontinwa ta' aktar minn 24 ġimgħa tista' tkun adattata għal xi pazjenti adulti (ara sezzjoni 5.1). Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li ma jurux rispons wara 12-il ġimgħa. Jekk il-kura mill-ġdid b'Benepali tkun indikata, l-istess gwida dwar it-tul tal-kura għandha tiġi segwita. Id-doża għandha tkun ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg darba fil-ġimgħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali u epatiku

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Il-pożoloġija u l-ghoti huma l-istess bħal dawg tal-adulti li għandhom 18-64 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Benepali hu disponibbli biss bħala siringa mimlija għal-lest ta' 25 mg, siringa mimlija għal-lest ta' 50 mg u pinna mimlija għal-lest ta' 50 mg.

Għalhekk, mhuwiex possibbli li tagħti Benepali lil pazjenti pedjatriki li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 25 mg jew 50 mg. Pazjenti pedjatriki li jkunu jeħtieġu doża li ma tkunx doża shiħa ta' 25 mg jew 50 mg, m'għandhomx jirċievu Benepali. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, prodotti oħrajn li fihom etanercept u li joffru għażla bħal din, għandhom jintużaw.

Id-dożaġġ ta' etanercept hu bbażat fuq il-piż tal-ġisem għal pazjenti pedjatriki. Pazjenti li jiżnu inqas minn 62.5 kg għandhom jingħataw dożaġġ preċiż fuq bażi ta' mg/kg billi jintużaw il-preżentazzjonijiet tat-trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew il-preżentazzjonijiet tat-trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (ara hawn taħt għad-dożaġġ għal indikazzjonijiet speċifiċi). Pazjenti li jiżnu 62.5 kg jew aktar jistgħu jingħataw dożaġġ billi tintuża siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest b'doża fissa.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept fit-tfal ta' inqas minn sentejn ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Artrite idjopatika taż-żgħażaġħ

Id-doża rakkomandata hi ta' 0.4 mg/kg (sa massimu ta' 25 mg kull doża), mogħtija darbtejn f'ġimgħa bħala injezzjoni taħt il-ġilda b'intervall ta' 3-4 ijiem bejn id-doži jew 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) mogħtija darba fil-ġimgħa. F'pazjenti li ma juru ebda rispons wara 4 xhur, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura.

Kunjett ta' qawwa ta' 10 mg jista' jkun aktar xieraq biex jingħata lil tfal b'JIA b'piż ta' inqas minn 25 kg.

Ma saru ebda provi kliniċi formali fi tfal ta' bejn sentejn u 3 snin. Madankollu, tagħrif limitat dwar is-sigurtà minn reġistru ta' pazjent jissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fi tfal minn sentejn sa 3 snin huwa simili għal dak li jidher fl-adulti u tfal minn 4 snin 'il fuq, meta ddożati kull ġimgħa b'0.8 mg/kg taħt il-ġilda (ara sezzjoni 5.1).

Ġeneralment, ma hemm l-ebda użu applikabbli ta' etanercept fi tfal ta' inqas minn sentejn għall-indikazzjoni ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġħ.

Psorjasi pedjatrika tal-plakka (mill-età ta' 6 snin 'il fuq)

Id-doża rakkomandata hi ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) darba fil-ġimgħa għal sa 24 ġimgħa. Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li ma juru l-ebda rispons wara 12-il ġimgħa.

Jekk il-kura mill-ġdid Benepali tkun indikata, il-gwida t'hawn fuq dwar it-tul tal-kura għandha tiġi segwita. Id-doża għandha tkun ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) darba fil-ġimgħa.

Ġeneralment, ma hemm l-ebda użu applikabbli ta' etanercept fi tfal iżgħar minn 6 snin għall-indikazzjoni ta' psorjasi tal-plakka.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Benepali hu għal użu taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.6).

Istruzzjonijiet komprensivi għall-ġħoti jingħataw fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".

Istruzzjonijiet dettaljati dwar dożagġ jew varjazzjonijiet fl-iskedar mhux intenzjonati, inkluż doži maqbuża, huma pprovduti f' sezzjoni 3 tal-fuljett ta' tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sepsis jew riskju ta' sepsis.

Il-kura b'Benepali m'għandhiex tinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjoni attiva, inklużi infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom ikunu evalwati għal infezzjonijiet qabel, matul, u wara l-kura b'Benepali, u trid tkun ikkunsidrata li l-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' etanercept hi ta' madwar 70 siegħa (medda ta' 7 sa 300 siegħa).

Infezzjonijiet serji, sepsis, tuberkulożi, u infezzjonijiet opportunistiċi, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, listeriosis u legionellosis, kienu rrapportati bl-użu ta' etanercept (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-infezzjonijiet kienu kkawżati minn batterji, mikobatterji, fungi, viruses u parassiti (inkluż protozoa). F'xi każijiet, infezzjonijiet partikulari fungali u infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn ma kinux rikonoxxuti, u dan irriżulta f'dewmien fil-kura adattata u xi kultant f'mewt. Fl-evalwazzjoni ta' pazjenti għal infezzjonijiet, ir-riskju tal-pazjent għal infezzjonijiet opportunistiċi rilevanti (eż. esponiment għal mikożi endemika) għandu iġi kkunsidrat.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qed jiehdu kura b'Benepali għandhom jiġu osservati sewwa. L-ġħoti ta' Benepali għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi ma ġewx evalwati. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jirrakkomandaw l-użu ta' Benepali f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jseħhu mill-ġdid, jew f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi, jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet diġà eżistenti li jistgħu jżidu r-riskju għal infezzjonijiet, bħal dijabete avvanzata jew mhux ikkontrollata tajjeb.

Tuberkulozi

Każijiet ta' tuberkulozi attiva li jinkludu tuberkulozi miljari u tuberkulozi b'sit extra-pulmonari kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'etanercept.

Qabel il-bidu tal-kura b'Benepali, il-pazjenti kollha jridu jkunu evalwati kemm għal tuberkulozi attiva kif ukoll inattiva ('moħbija'). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi storja medika dettaljata bi storja medika personali ta' tuberkulozi jew kuntatt possibbli fil-passat mat-tuberkulozi, u terapija immunosoppressiva fil-passat u/jew fil-preżent. Testijiet adattati tal-iscreening, i.e. test tal-ġilda tuberculin u X-ray tas-sider, għandhom jitwettqu fil-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Hu rakkomandat li d-data ta' meta jsiru dawn testijiet għandha tkun irreġistrata fil-Kard tal-Pazjent. Dawk li jordnaw it-testijiet huma mfakkra li jista' jkun hemm riskju ta' riżultati negattivi foloz tat-test tal-ġilda tuberculin, speċjalment f'pazjenti li huma morda jew immunokompromessi b'mod qawwi.

Jekk tuberkulozi attiva tkun iddijanostikata, it-terapija b'Benepali m'għandhiex tinbeda. Jekk tkun iddijanostikata tuberkulozi inattiva ('moħbija'), għandha tinbeda kura għal tuberkulozi moħbija b'terapija kontra t-tuberkulozi qabel il-bidu tal-kura b'Benepali, u b'konformità mar-rakkomandazzjonijiet lokali. F'din is-sitwazzjoni, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'Benepali għandu jkun ikkunsidrat b'ħafna attenzjoni.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu infurmati biex ifittxu parir mediku jekk is-sinjali/sintomi li jissuġġerixxu li hemm tuberkulozi (eż., soġħla persistenti, dgħufija/telf ta' piż, deni mhux qawwi) jidhru matul jew wara l-kura b'Benepali.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B

Kienet irrappurtata l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li qabel kienu infettati bil-virus tal-epatite B (HBV) u li rċiew antagonisti ta' TNF, li jinkludu etanercept. Dan jinkludi rapporti ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li kienu pożittivi għal anti-HBc iżda negattivi għal HBsAg. Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tibda l-kura b'Benepali. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni tal-HBV, konsultazzjoni ma' tabib b'kompetenza fil-kura tal-epatite B hi rakkomandata. Għandha tingħata attenzjoni meta Benepali jingħata lil pazjenti li qabel kienu infettati bl-HBV. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni attiva tal-HBV matul it-terapija kollha u għal diversi ġimgħat wara t-tmiem tat-terapija. Dejta adegwata migbura mill-kura ta' pazjenti infettati bl-HBV b'terapija antivirali flimkien ma' terapija b'antagonisti ta' TNF mhijiex disponibbli. F'pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni tal-HBV, Benepali għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija antivirali effettiva b'kura adatta ta' appoġġ.

Aggravament ta' epatite Ċ

Kien hemm rapporti ta' aggravament ta' epatite Ċ f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept. Benepali għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti bi storja medika ta' epatite Ċ.

Il-kura fl-istess hin ma' anakinra

Il-kura ta' etanercept flimkien ma' anakinra ġiet assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji u newtropenija meta mqabbla ma' etanercept waħdu. L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' ziedx il-benefiċċju kliniku. Għalhekk l-użu ta' Benepali flimkien ma' anakinra mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Il-kura fl-istess hin ma' abatacept

Fi studji kliniċi, l-ġhoti ta' abatacept u etanercept fl-istess hin irriżulta f'żieda ta' inċidenzi ta' avvenimenti avversi serji. Din it-tahlita ma' wrietx żieda fil-benefiċċju kliniku; użu bħal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi assoċjati mal-ghoti ta' etanercept ġew irrappurtati b'mod komuni. Ir-reazzjonijiet allergiċi kienu jinkludu anġjoedema u urtikarja; sehhew reazzjonijiet serji. Jekk issehh xi reazzjoni allergika jew anafilattika serja, it-terapija b'Benepali għandha titwaqqaf immedjatament u għandha tinbeda terapija xierqa.

Immunosoppressjoni

Teżisti l-possibbiltà għal antagonisti ta' TNF, inkluż etanercept, li jaffettwaw id-difiża tal-bniedem kontra infjammazzjonijiet u tumuri malinni, peress li t-TNF jimmedja l-infjammazzjoni u jimmodula rispons immunitarju taċ-ċelluli. Fi studju fuq 49 pazjent adult bl-artrite rewmatojde li ngħataw etanercept, ma nstabet l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva tat-tip li jittardja, ta' tnaqqis tal-livelli tal-immunoglobina, jew tibdil fl-enumerazzjoni tal-popolazzjonijiet taċ-ċelluli effector.

Żewġ pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh żviluppaw infezzjoni tal-ġidri r-riħ u sinjali u sintomi ta' meningite asettika, li fieqet mingħajr ma kien hemm sintomi wara l-marda. Pazjenti b'esponiment sinifikanti għall-virus tal-ġidri r-riħ għandhom iwaqqfu temporanjament it-terapija b'Benepali u jiġu kkunsidrati għall-kura profilattika b'Varicella Zoster Immune Globulin.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti b'immunosoppressjoni ma kinux evalwati.

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Tumuri malinni solidi u ematopojetici (li jeskludu kankrijiet tal-ġilda)

Rapporti ta' diversi tumuri malinni (li jinkludu karċinoma tas-sider u tal-pulmun u limfoma) kienu rrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

Fil-partijiet ikkontrollati tal-istħarriġ kliniku ta' antagonisti ta' TNF, aktar każijiet ta' limfomi ġew osservati fost pazjenti li qed jiehdu antagonisti ta' TNF meta mqabbla mal-pazjenti tal-kontroll. Madankollu, il-każijiet kienu rari, u l-perjodu ta' follow-up ta' pazjenti li kienu qed jiehdu l-plaċebo kien iqsar milli għal pazjenti li qed jingħataw terapija antagonista għal TNF. Fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' lewkimja f'pazjenti kkurati b'antagonisti ta' TNF. Hemm żieda tar-riskju fl-isfond għal limfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite rewmatojde li jkollhom mard infjammatorju, li jkun ilu għal żmien twil, u li jkun attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju.

Skont tagħrif attwali, riskju possibbli għall-iżvilupp ta' limfomi, lewkimja jew tumuri malinni ematopojetici jew solidi oħra f'pazjenti kkurati b'antagonisti għal TNF ma jistax jiġi eskluż. Għandu jkun hemm kawtela meta tiġi kkunsidrata terapija b'antagonisti ta' TNF għal pazjenti bi storja medika ta' tumur malinn jew meta tiġi kkunsidrata t-tkomplija tal-kura f'pazjenti li jiżviluppaw tumur malinn.

Tumuri malinni, xi whud minnhom fatali, kienu rrappurtati fost tfal, adolexxenti u żgħażaġh adulti (li kellhom sa 22 sena) ikkurati b'antagonisti ta' TNF (il-bidu tat-terapija sar f'età ta' ≤ 18 -il sena), li jinkludu etanercept fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jirrappreżentaw varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari tipikament assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż riskju li jiżviluppaw tumuri malinni fi tfal u adolexxenti li jkunu kkurati b'antagonisti ta' TNF.

Kankrijiet tal-ġilda

Kanċer tal-ġilda melanoma u mhux melanoma (NMSC) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'antagonisti ta' TNF, li jinkludu etanercept. Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu rrappurtati b'mod infrekwenti hafna f'pazjenti kkurati b'etanercept. Hu rakkomandat li jsir eżami perijodiku tal-ġilda lil pazjenti kollha, partikularment dawk b'fatturi ta' riskju għal kanċer tal-ġilda.

Meta wiehed jgħaqqad ir-riżultati ta' provi kliniċi kkontrollati, aktar każijiet ta' NMSC kienu osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept meta mqabbel ma' pazjenti tal-kontroll, partikularment f'pazjenti bil-psorjasi.

Tilqim

Vaċċini ħajjin m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Benepali. M'hemm l-ebda tagħrif dwar trasmissjoni sekondarja ta' infezzjonijiet minn vaċċini ħajjin f'pazjenti li jiehdu etanercept. Fi studju kliniku randomised, double blind, ikkontrollat bil-placebo f'pazjenti adulti b'artrite psorjatika, 184 pazjent ingħataw ukoll multivalent pneumococcal polysaccharide vaccine fir-4 ġimgħa. F'dan l-istudju, il-parti l-kbira tal-pazjenti b'artrite psorjatika li kienu qed jingħataw etanercept kienu kapaċi jibnu rispons immunoloġiku effettiv taċ-ċelluli B għal pneumococcal polysaccharide vaccine, iżda t-titres miġbura flimkien kienu moderatament aktar baxxi u ftit pazjenti kellhom żidiet bid-doppju fit-titres meta mqabbel ma' pazjenti li ma kinux qegħdin jiehdu etanercept. Is-sinifikat kliniku ta' dan mhux magħruf.

Formazzjoni tal-awtoantikorpi

Il-kura b'Benepali tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' antikorpi awtoimmunitarji (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Ġew irrappurtati każijiet rari ta' panċitopenija u każijiet rari ħafna ta' anemija aplastika, x'uħud b'konsegwenzi fatali, f'pazjenti li ġew ikkurati b'etanercept. Għandha tingħata attenzjoni f'pazjenti kkurati b'Benepali li għandhom passat ta' mard fiċ-ċelluli tad-demem. Il-pazjenti kollha u l-ġenituri/dawk li jiehdu ħsiebhom għandhom jingħataw parir li jekk il-pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li jissuggerixxu mard fiċ-ċelluli tad-demem jew infezzjonijiet (eż., deni persistenti, uġiġħ fil-grieżem, tbengil, ħruġ ta' demm u sfurija), meta jkunu qed jiehdu Benepali, għandhom ifittxu minnufih parir mediku. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu investigati b'urġenza, u jittiehed l-għadd shih tad-demem; jekk mard fiċ-ċelluli tad-demem jiġi kkonfermat, Benepali għandu jitwaqqaf.

Disturbi newroloġiċi

Rapporti dwar pazjenti kkurati b'etanercept u li kellhom disturbi bit-telf tal-majelin tas-CNS huma rari (ara sezzjoni 4.8). Flimkien ma' dan, kien hemm rapporti rari ta' polineuropatiji bit-telf tal-majelin periferali (li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré, polineuropatija bit-telf tal-majelin infjammatorja kronika, polineuropatija bit-telf tal-majelin, u neuropatija multifokali tal-moviment). Għalkemm ma saru l-ebda provi kliniċi biex jevalwaw it-terapija b'etanercept f'pazjenti bi sklerozi multipla, studji kliniċi ta' antagonisti oħra tat-TNF f'pazjenti bi sklerozi multipla, urew żieda fl-attività tal-mard. Evalwazzjoni serja tar-riski/benefiċċji, flimkien ma' evalwazzjoni newroloġika, hi rakkomandata meta Benepali jingħata lil pazjenti li diġà kellhom jew riċentement kellhom mard bit-telf tal-majelin, jew lil dawk li huma kkunsidrati li għandhom riskju oġġla li jiżviluppaw mard bit-telf tal-majelin.

Terapija flimkien ma' mediċini oħra

Fi studju kliniku kkontrollat li dam sentejn f'pazjenti bl-artrite rewmatojde, l-għoti ta' etanercept flimkien ma' methotrexate ma rriżultax f'sejbiet mhux mistennija tas-sigurtà, u l-profil tas-sigurtà ta' etanercept meta mogħti flimkien ma' methotrexate kien simili għal profili li ġew irrappurtati fl-istudji b'etanercept u methotrexate waħidhom. Studji fit-tul biex jevalwaw is-sigurtà ta' dawn il-mediċini flimkien għadhom għaddejjin. Is-sigurtà fit-tul ta' etanercept flimkien ma' mediċini oħra anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARD) ma kinitx stabbilita.

L-użu ta' etanercept flimkien ma' terapiji sistemiċi oħrajn jew fototerapija għall-kura ta' psorjasi ma kienx studjat.

Indeboliment renali u epatiku

Ibbażat fuq tagħrif farmakonetiku (ara sezzjoni 5.2), mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku; l-esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti hi limitata.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (Insuffiċjenza kardijaka kongestiva)

It-tobba għandhom jużaw l-attenzjoni meta jużaw Benepali f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF). Saru rapporti wara li l-mediċina ħarġet fuq is-suq ta' każijiet ta' CHF li marru għall-aġġar, bi jew mingħajr fatturi preċipitanti identifikabbli, f'pazjenti li kienu fuq etanercept. Kien hemm ukoll rapporti rari (< 0.1%) ta' bidu mill-ġdid ta' CHF, inkluż CHF f'pazjenti mingħajr mard kardjovaskulari pre-eżistenti. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu taħt l-eżerċizzju ta' 50 sena. Żewġ studji kliniċi kbar li saru biex jevalwaw l-użu ta' etanercept fil-kura tal-CHF spicċaw kmieni minhabba nuqqas ta' effikaċja. Għalkemm ma kinux konklużivi, it-tagħrif miġbur minn wiehed minn dawn l-istudji, jissuggerixxi li hemm tendenza possibbli li CHF tmur għall-aġġar f'pazjenti li jkunu assenjati l-kura b'etanercept.

Epatite alkoħolika

Fi studju ta' fażi II, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' 48 pazjent li kienu l-isptar, ikkurati b'etanercept jew bil-plaċebo, għal epatite alkoħolika minn moderata sa severa, etanercept ma kienx effikaċi, u r-rata ta' mortalità f'pazjenti kkurati b'etanercept kienet oġġettiva b'mod sinifikanti wara 6 xhur. Konsegwentement, Benepali m'għandux jintuża fil-pazjenti għall-kura ta' epatite marbuta mal-abbuż tal-alkoħol. It-tobba għandhom jużaw l-attenzjoni meta jużaw Benepali f'pazjenti li jkollhom ukoll epatite alkoħolika moderata sa severa.

Granulomatożi ta' Wegener

Prova kkontrollata bil-plaċebo, fejn 89 pazjent adult kienu kkurati b'etanercept ukoll flimkien mat-terapija standard (inklużi cyclophosphamide jew methotrexate, u glukokortikoidi) fuq żmien medjan ta' 25 xahar, ma wrietx li etanercept hu kura effettiva għal granulomatożi ta' Wegener. L-inċidenza ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda ta' tipi varji kienet sinifikattivament oġġettiva f'pazjenti kkurati b'etanercept milli fil-grupp tal-kontroll. Benepali mhuwiex rakkomandat għall-kura ta' granulomatożi ta' Wegener.

Ipoglicemija f'pazjenti kkurati għal dijabete

Kien hemm rapporti ta' ipoglicemija wara l-bidu ta' etanercept f'pazjenti li kienu qed jirċievu mediċina għal dijabete, u dan kien jeħtieġ tnaqqis fil-mediċina anti-dijabetika f'xi wħud minn dawn il-pazjenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi studji ta' Fażi 3 dwar arthritis rewmatojde, arthritis psorjatika, u ankylosing spondylitis, ma kienu osservati l-ebda differenzi globali f'avvenimenti avversi, avvenimenti avversi serji, u infezzjonijiet serji f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, li rċievu etanercept, meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar. Madankollu, għandha tintuża kawtela meta jiġu kkurati pazjenti anzjani, u għandha tingħata attenzjoni partikulari fir-rigward tal-okkorrenza ta' infezzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Tilqim

Huwa rakkomandat li, jekk ikun possibbli, pazjenti pedjatriċi jiġu aġġornati bl-immunizzazzjonijiet b'konformità mal-linji gwida fis-seħħ bħalissa qabel ma' tinbeda t-terapija b'etanercept (ara Tilqim, hawn fuq).

Benepali fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 25 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-kura fl-istess hin ma' anakinra

Kien osservat li pazjenti adulti kkurati b'etanercept u b'anakinra kellhom rata oġġla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' pazjenti kkurati jew b'etanercept jew b'anakinra waħidhom (informazzjoni storika).

Flimkien ma' dan, fi studju double-blind u kkontrollat bil-placebo f'pazjenti adulti li kienu qed jieħdu methotrexate ukoll, kien osservat li pazjenti kkurati b'etanercept u b'anakinra kellhom rata oġġla ta' infezzjonijiet serji (7%) u ta' newtropenija milli minn pazjenti kkurati b'etanercept biss (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Ma ntweriex li l-użu ta' etanercept flimkien ma' anakinra jżid il-benefiċċju kliniku, u għalhekk mhuwiex rakkomandat.

Il-kura fl-istess hin ma' abatacept

Fi studji kliniċi, l-għoti ta' abatacept u etanercept fl-istess hin irriżulta f'żieda ta' inċidenzi ta' avvenimenti avversi serji. Din it-taħlita ma wrietx żieda fil-benefiċċju kliniku; użu bħal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura fl-istess hin ma' sulfasalazine

Fi studju kliniku fuq pazjenti adulti li kienu qed jirċievu dozi stabbiliti ta' sulfasalazine, li miegħu kien miżjud etanercept, pazjenti fil-grupp tat-taħlita kellhom tnaqqis statistikament sinifikanti fil-medja tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem bojod meta mqabbla ma' gruppi kkurati b'etanercept jew b'sulfasalazine waħidhom. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni mhijiex magħrufa. It-tobba għandhom jużaw il-kawtela meta jikkunsidraw it-terapija flimkien ma' sulfasalazine.

Nuqqas ta' interazzjonijiet

Fl-istudji kliniċi, ma ġewx osservati interazzjonijiet meta etanercept ingħata flimkien ma' glukokortikoidi, salicylates (hlief sulfasalazine), mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumieks steroidi (NSAIDs), analġesiċi, jew methotrexate (ara sezzjoni 4.4 dwar pariri fuq it-tilqim).

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi sinifikanti fi studji b'methotrexate, digoxin jew warfarin.

Benepali fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw l-użu ta' kontraċezzjoni xierqa biex jevitaw li jsiru tqal waqt it-terapija b'Benepali, u għal tliet ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija.

Tqala

Studji fuq it-tossiċità tal-iżvilupp tossiku li saru fil-ġrieden u fil-fniek ma żvelaw l-ebda evidenza ta' xi ħsara lill-fetu jew lill-firien tat-twelid ikkawżata minn etanercept. L-effetti ta' etanercept fuq l-eżiti tat-tqala ġew investigati f'żewġ studji ta' koorti ta' osservazzjoni. Rata oġġla ta' difetti kbar mat-twelid kienet osservata fi studju ta' osservazzjoni wieħed li jqabbel it-tqaliet esposti għal etanercept

(n = 370) matul l-ewwel trimestru, ma' tqaliet mhux esposti għal etanercept jew antagonisti oħrajn ta' TNF (n = 164) (proporzjon ta' probabbiltà aġġustat 2.4, 95% CI: 1.0-5.5). It-tipi ta' difetti kbar mat-twelid kienu konsistenti ma' daww l-aktar komunement irrapportati fil-popolazzjoni ġenerali u l-ebda mudell partikolari ta' anormalitajiet ma kien identifikat. L-ebda tibdil fir-rata ta' abort spontanju, twelid ta' trabi mejta, jew malformazzjonijiet minuri ma ġie osservat. Fi studju ta' osservazzjoni ieħor b'registru ta' bosta pajjiżi li qabbel ir-riskju ta' eżiti avversi tat-tqala f'nisa esposti għal etanercept fl-ewwel 90 ġurnata tat-tqala (n = 425) ma' daww esposti għal prodotti mediċinali mhux bijoloġiċi (n = 3,497), ma ġie osservat l-ebda riskju akbar ta' malformazzjonijiet tat-twelid maġġuri (proporzjon ta' probabbiltà crude [OR] = 1.22, 95% CI: 0.79-1.90; OR aġġustat = 0.96, 95% CI: 0.58-1.60 wara aġġustament skont il-pajjiż, mard tal-omm, parità, età tal-omm u tipjip fil-bidu tat-tqala). Dan l-istudju ma wera wkoll l-ebda riskju akbar ta' malformazzjonijiet tat-twelid minuri, twelid qabel iż-żmien, twelid ta' trabi mejta, jew infezzjonijiet fl-ewwel sena ta' hajja għal trabi li twieldu lil ommijiet esposti għal etanercept waqt it-tqala. Benepali għandu jintuża waqt it-tqala jekk hu ċar li hemm bżonnu.

Etanercept jaqsam il-plaċenta u nstab fis-serum tat-trabi mwielda lil pazjenti nisa kkurati b'etanercept matul it-tqala. L-impatt kliniku ta' dan mhuwiex magħruf, madankollu, it-trabi jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' infezzjoni. B'mod ġenerali mhuwiex rakkomandat l-ghoti ta' vaċċini hajjin lil trabi qabel ma jkunu għaddew 16-il ġimgħa mill-aħħar doża ta' Benepali mogħtija lill-omm.

Treddigh

Wara l-ghoti minn taht il-ġilda f'firien li jkun qed ireddegħu, etanercept tneħħa fil-halib u nstab fis-serum tal-frieh. Informazzjoni limitata mil-letteratura ppubblikata tindika li etanercept instab f'livelli baxxi fil-halib tas-sider tal-bniedem. Etanercept jista' jiġi kkunsidrat għall-użu waqt it-treddigh wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Filwaqt li l-esponiment sistemiku fit-tarbija li qed tiġi mreddegħa huwa mistenni li jkun baxx minhabba li etanercept fil-maġġoranza tiegħu jiġi mkisser fil-passaġġ gastrointestinali, hija disponibbli *data* limitata rigward l-esponiment sistemiku fit-tarbija li qed tiġi mreddegħa. Għalhekk, l-ghoti ta' vaċċini hajjin (eż., BCG) lil tarbija li qed tiġi mreddegħa meta l-omm tkun qed tirċievi etanercept jista' jiġi kkunsidrat 16-il ġimgħa wara t-twaqqif tat-treddigh (jew f'xi żmien qabel jekk il-livelli ta' etanercept fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jiġu osservati).

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif prekliniku dwar tossiċità ta' etanercept qabel jew wara t-twelid, u l-effetti ta' etanercept fuq il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ġenerali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

etanercept m'għandu l-ebda effett jew f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar avvenimenti avversi rappurtati b'mod komuni huma reazzjonijiet fis-sit fejn tingħata l-injezzjoni (bħal uġigh, nefha, ħakk, ħmura u hrug ta' demm minn parti li kienet mtaqqba), infezzjonijiet (bħal infezzjonijiet fis-sistema respiratorja ta' fuq, bronkite, infezzjonijiet fil-bużżieqa tal-awrina, ċistite, infezzjonijiet tal-ġilda), uġigh ta' ras, reazzjonijiet allergiċi, formazzjoni ta' awtoantikorpi, ħakk, u deni.

Avvenimenti avversi serji kienu wkoll irrapportati b'etanercept. Antagonisti ta' TNF, bħal etanercept, jaffettwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra l-infezzjoni u l-kanċer. Anqas minn wieħed minn kull 100 pazjent kkurati b'etanercept ġew affettwati minn infezzjonijiet serji. Rapporti inkludew infezzjonijiet fatali u ta' theddida għall-hajja u sepsis.

Diversi tumuri malinni kienu wkoll irrappurtati bl-użu ta' etanercept, inkluż kanċer tas-sider, tal-pulmun, tal-ġilda u glandoli limfatiċi (limfoma).

Reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u awtoimmuni kienu wkoll irrappurtati. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija u rapporti rari ħafna ta' anemija aplastika. Avvenimenti ta' mard li jneħhi l-majelin tas-sistema ċentrali u periferali ġew irrappurtati b'mod rari u rari ħafna, rispettivament, bl-użu ta' etanercept. Każijiet ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u vaskulite ġew irrappurtati b'mod rari.

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Il-lista li ġejja ta' avvenimenti avversi hi bbażata fuq esperjenza minn studji kliniċi u minn informazzjoni miġbura wara li l-prodott ħareġ fis-suq.

Fost il-Klassijiet tas-Sistema tal-Organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza (numru ta' pazjenti mistennija li jkollhom ir-reazzjoni) skont dawn il-kategoriji: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni ħafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Rari ħafna $< 1/10,000$	Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet (inklużi infezzjonijiet fis-sistema respiratorja ta' fuq, bronkite, ċistite, infezzjonijiet tal-ġilda)*		Infezzjonijiet serji (inklużi pnemonja, ċellulite, artrite batterjali, sepsis u infezzjonijiet parassitika)*	Tuberkulożi, infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, protozoali, batterjali, mikobatterjali atipici, virali u Legionella)*		Riattivazzjoni tal-epatite B, listeria
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Kankrijiet tal-ġilda li mhumx melanoma* (ara sezzjoni 4.4).	Melanoma malinna (ara sezzjoni 4.4), limfoma, lewkimja		Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (ara sezzjoni 4.4), sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, newtrogenja	Panċitopenija*	Anemija aplastika*	Istijoċitożi ematofagika (sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi)*
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet allergiċi (ara Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda), formazzjonijiet ta' awtoantikorpji*	Vaskulite (inklużi vaskulite pożittiva tal-antikorpji ċitoplazmika antinewtrofilika)	Reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi serji (inklużi angjoedema, bronkospazmu), sarkojdożi		Aggravar tas-sintomi ta' dermatomijosite

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni hafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Rari hafna $< 1/10,000$	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras			Konvulżjonijiet Każijiet bit-telf tal-majelin tas-CNS li jissuġġerixxu sklerozi multipla jew kundizzjonijiet bit-telf tal-majelin lokalizzati bħal newrite ottika u majelite transversa (ara sezzjoni 4.4), każijiet ta' telf tal-majelin periferali, li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré, polineuropatija infjammatorja kronika bit-telf tal-majelin, polineuropatija bit-telf tal-majelin, u neuropatija multifokali tal-moviment (ara sezzjoni 4.4), konvulżjoni		
Disturbi fl-ġhajnejn			Uveite, sklerite			
Disturbi fil-qalb			Iggravar ta' insuffiċjenza kardijaka kongestiva (ara sezzjoni 4.4).	Bidu mill-ġdid ta' insuffiċjenza kardijaka kongestiva (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				Mard interstizjali tal-pulmun (li jinkludi pneumonite u fibrozi pulmonari)*		
Disturbi gastro-intestinali			Marda tal-musrana infjammatorja			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Żieda fl-enzimi tal-fwied*	Epatite awtoimmunitarja*		

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni hafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Rari hafna $< 1/10,000$	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Hakk, raxx	Angjoedema, psorjasi (li tinkludi bidu mill-ġdid jew aggravament ta' psorjasi, u psorjasi bil-ponot, primarjament fil-keffa tal-id u fil-qiegħ tas-saqajn), urtikarja, raxx, psorjasiformi	Sindrome ta' Stevens-Johnson, vaskulite tal-ġilda (li tinkludi vaskulite b'sensittività eċċessiva), eritema multiforme, Reazzjonijiet likenojdi	Nekrolisi epidermal i tossika	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				Lupus erythematosus tal-ġilda, lupus erythematosus sotto-akut tal-ġilda, sindrome simili għal-lupus		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka				Glomerulonefrite		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit fejn tingħata l-injezzjoni (inkluż ħruġ ta' demm, tbengil, eritema, hakk, uġigh, nefha)*	Deni				

*ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula, hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Mija u disgħa u għoxrin (129) tumuri malinni ġodda ta' diversi tipi kienu osservati f'4,114-il pazjent b'artrite rewmatojde kkurati b'etanercept fi provi kliniċi għal madwar bejn wiehed u iehor 6 snin, li kienu jinkludu 231 pazjent ikkurati b'etanercept flimkien ma' methotrexate fl-istudju b'kontroll attiv li dam sentejn. Ir-rati u l-inċidenzi osservati f'dawn il-provi kliniċi kienu simili għal daww mistennija fil-popolazzjoni studjata. Total ta' 2 tumuri malinni kienu rappurtati fi studji kliniċi li damu bejn wiehed u iehor sentejn li invollew 240 pazjenti b'artrite psorjatika kkurati b'etanercept. Fi studji kliniċi magħmula għal aktar minn sentejn bi 351 pazjent b'ankylosing spondylitis, 6 tumuri malinni kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'etanercept. Fi grupp ta' 2,711-il pazjent bi psorjasi tal-plakka kkurati b'etanercept fi studji double-blind u open-label ta' sa 2.5 snin, 30 malinni u 43 kanċer tal-ġilda li mhux melanoma kienu rappurtati.

Fi grupp ta' 7,416-il pazjent ikkurati b'etanercept fi provi kliniċi li kellhom artrite rewmatojde, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis u psorjasi, 18-il limfoma kienu rappurtati.

Kienu rċevuti wkoll rapporti ta' diversi tumuri malinni (inklużi karċinomi tas-sider u tal-pulmun u limfoma) fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Imqabbla mal-plaċebo, pazjenti b'mard reumatiku kkurati b'etanercept kellhom inċidenza b'mod sinifikanti aktar għolja ta' reazzjonijiet fis-siti tal-injezzjoni (36% vs. 9%). Reazzjonijiet fis-siti tal-injezzjoni ġeneralment tfaċċaw fl-ewwel xahar. Iż-żmien medju ta' kemm damet ir-reazzjoni kien ta' bejn wieħed u ieħor minn 3 sa 5 ijiem. L-ebda kura ma ngħatat għall-maġġoranza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, fil-gruppi tal-kura b'etanercept, u l-maġġoranza tal-pazjenti li ngħataw il-kura użaw preparazzjonijiet topiċi bħal kortikosteroidi jew anti-istamini li jittieħdu mill-ħalq. Flimkien ma' dan, xi ftit pazjenti żviluppaw mill-ġdid reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kkaratterizzati minn reazzjoni tal-ġilda fis-sit l-aktar riċenti tal-injezzjoni flimkien mad-dehra simultanja ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjonijiet f'siti tal-injezzjoni ta' qabel. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu temporanji, u bil-kura ma reġghux dehru.

Fi provi kkontrollati f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka, bejn wieħed u ieħor 13.6% tal-pazjenti kkurati b'etanercept żviluppaw reazzjonijiet fis-siti tal-injezzjoni meta mqabbla ma' 3.4% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo waqt l-ewwel 12-il ġimgha tal-kura.

Infezzjonijiet serji

Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, l-ebda żieda ta' inċidenza ta' infezzjonijiet serji (fatali, ta' theddid għall-ħajja, jew li kien hemm il-bżonn li jiddaħhlu l-isptar jew jingħataw injezzjonijiet ta' antibijotiċi ġol-vini għalihom) ma ġiet osservata. Infezzjonijiet serji seħhew f'6.3% tal-pazjenti b'artrite reumatojde kkurati b'etanercept sa 48 xahar. Dawn kien jinkludu axxess (f'partijiet differenti), batteremija, bronkite, bursite, ċellulite, koleċistite, dijarea, divertikulite, endokardite (issuspettata), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulċera fir-riglejn, infezzjoni fil-ħalq, osteomajelite, otitis, peritonite, pnemonja, pajelonefrite, sepsis, artrite settika, sinusite, infezzjoni tal-ġilda, ulċera tal-ġilda, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, vaskulite, u infezzjoni fil-feriti. Fi studju ta' sentejn ikkontrollat attivament fejn il-pazjenti kien jinkludu jew b'etanercept waħdu, jew b'methotrexate waħdu jew b'etanercept flimkien ma' methotrexate, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet simili fost il-gruppi li ġew ikkurati. Madankollu ma jistax jiġi eskluż li l-ghoti ta' etanercept flimkien ma' methotrexate jista' jżid ir-rata ta' infezzjonijiet.

Ma kien hemm ebda differenzi fir-rata ta' infezzjoni fost il-pazjenti kkurati b'etanercept u dawk ikkurati bil-plaċebo għal psorjasi tal-plakka fi provi kkontrolli bil-plaċebo li damu sa 24 ġimgha. Infezzjonijiet serji li seħhew f'pazjenti kkurati b'etanercept, kien jinkludu ċellulite, gastroenterite, pnemonja, koleċistite, osteomajelite, gastrite, appendiċite, faxxite *Streptokokkali*, mijosite, xokk settiku, divertikulite u axxess. Fil-provi double-blind u open-label fuq pazjenti b'artrite psorjatika, pazjent wieħed irrapporta infezzjoni serja (pnemonja).

Infezzjonijiet serji u fatali kien rrapportati wara li etanercept beda jintuża; patogeni rrapportati jinkludu batterji, mikobatterji (inkuż it-tuberkolożi), viruses u fungi. Xi whud ġraw fi ftit ġimghat wara li bdiet il-kura b'etanercept f'pazjenti li kellhom ukoll mard ieħor (eż. dijabete, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, passat ta' infezzjonijiet attivi jew kroniċi) flimkien mal-artrite reumatojde tagħhom (ara sezzjoni 4.4). Il-kura b'Benepali tista' żżid il-mortalità f'pazjenti li diġà jkollhom is-sepsis.

Infezzjonijiet opportunistiċi kien rrapportati b'rabta ma' etanercept, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, parasiċi (inkluż protozoali), virali (inkluż herpes zoster), batterjali (li jinkludu *Listeria* u *Legionella*), u infezzjonijiet mikobatterjali atipiċi. F'sett ta' dejta miġbura ta' provi kliniċi, l-inċidenza totali ta' infezzjonijiet opportunistiċi kienet ta' 0.09% għal 15,402 persuna li rċievw etanercept. Ir-rata aġġustata għall-esponiment kienet ta' 0.06 avvenimenti kull 100 sena ta' ħajja tal-pazjenti. Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, madwar nofs ir-rapporti kollha ta' każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi madwar id-dinja kien infezzjonijiet fungali invażivi. L-iktar infezzjonijiet fungali invażivi li kien rrapportati b'mod komuni kien jinkludu *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, u *Histoplasma*. Infezzjonijiet fungali invażivi ammontaw għal aktar min-nofs tal-fatalitajiet fost pazjenti li żviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi. Il-maġġoranza tar-rapporti b'riżultat fatali kien f'pazjenti

bi pnemonja *Pneumocystis*, infezzjonijiet fungali sistemici mhux specifici, u aspergillosi (ara sezzjoni 4.4).

Awtoantikorpi

F'diversi timepoints, pazjenti adulti ttehdulhom kampjuni tas-serum biex jigu ttestjati għall-antikorpi. Mill-pazjenti bl-artrite rewmatojde, evalwati għal antikorpi kontra n-nukleju (ANA), il-perċentwali ta' pazjenti li żviluppaw ANA ($\geq 1:40$) ġdid u pożittiv, kien oghla f'pazjenti kkurati b'etanercept (11%) milli minn pazjenti li kienu kkurati bil-placebo (5%). Il-perċentwali ta' pazjenti li żviluppaw antikorpi ġodda u pożittivi tat-tip DNA anti-double stranded kien ukoll oghla b'assaggj radjo-immunologiku (15% tal-pazjenti kkurati b'etanercept imqabbel ma' 4% tal-pazjenti kkurati bil-placebo) u minn assaggj bi *Crithidia luciliae* (3% tal-pazjenti kkurati b'etanercept imqabbel mal-ebda pazjent ikkurat bil-placebo). Il-proporzjon tal-pazjenti kkurati b'etanercept li żviluppaw antikorpi tat-tip anti-kardjolipin kellhom l-istess zieda meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bil-placebo. L-impatt tal-kura fit-tul b'etanercept fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmunitarju mhux magħruf.

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti, inklużi wkoll ta' pazjenti b'fattur pożittiv rewmatojde, li żviluppaw awtoantikorpi ohra flimkien ma' sindrome bħal tal-lupus jew raxx li huma kompatibbli ma' lupus tal-ġilda sottoakut jew discoid lupus bi preżentazzjoni klinika u bijopsija.

Panċitopenija u anemija aplastika

Wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti ta' panċitopenija u anemija aplastika, li x'uhud minnhom spiċċaw biex kienu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Mard interstizjali tal-pulmun

Fi provi klinici kkontrollati ta' etanercept fl-indikazzjonijiet kollha, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' mard interstizjali tal-pulmun f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept mingħajr methotrexate konkomitanti kienet ta' 0.06 % (frekwenza rari). Fil-provi klinici kkontrollati li ppermettaw kura konkomitanti b'etanercept u methotrexate, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' mard interstizjali tal-pulmun kienet ta' 0.47 % (frekwenza mhux komuni). Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' mard interstizjali tal-pulmun (li jinkludi pnemonite u fibrozi pulmonari), li x'uhud minnu kellu riżultati fatali.

Il-kura fl-istess hin ma' anakinra

Fi studji fejn pazjenti adulti kkurati b'etanercept fl-istess waqt li kienet għaddejja l-kura b'anakinra, ġie osservat li kien hemm rata oghla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla mal-użu ta' etanercept waħdu, u 2% tal-pazjenti (3/139) żviluppaw newtopenija (għadd assolut tan-newtrofili $< 1,000/\text{mm}^3$). Waqt li pazjent wieħed kien newtopeniku, dan żviluppa ċellulite li fieqet wara l-kura fi sptar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Żieda fl-enżimi tal-fwied

Fil-perjodi double-blind ta' provi klinici kkontrollati ta' etanercept fl-indikazzjonijiet kollha, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' avvenimenti avversi ta' zieda fl-enżimi tal-fwied f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept mingħajr methotrexate fl-istess hin kienet ta' 0.54 % (frekwenza mhux komuni). Fil-perjodi double-blind ta' provi klinici kkontrollati li ppermettew kura fl-istess hin b'etanercept u b'methotrexate, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' avvenimenti avversi ta' zieda fl-enżimi tal-fwied kienet ta' 4.18 % (frekwenza komuni).

Epatite awtoimmunitarja

Fi provi klinici kkontrollati ta' etanercept fl-indikazzjonijiet kollha, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' epatite awtoimmunitarja f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept mingħajr methotrexate konkomitanti kienet ta' 0.02 % (frekwenza rari). Fil-provi klinici kkontrollati li ppermettaw kura konkomitanti b'etanercept u methotrexate, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' epatite awtoimmunitarja kienet ta' 0.24 % (frekwenza mhux komuni).

Popolazzjoni pedjatrika

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti pedjatriċi bl-artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Generalment, l-avvenimenti avversi f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh kienu ta' frekwenza u tip simili b'hal dawk li dehru f'pazjenti adulti. Id-differenza minn dawk fl-adulti u l-konsiderazzjonijiet speċjali huma diskussi fil-paragrafi li ġejjin.

It-tipi ta' infezzjonijiet murija fi provi kliniċi f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh li għandhom bejn sentejn u 18-il sena kienu generalment minn ħfief sa moderati u konsistenti ma' dawk li komunament jidhru fil-popolazzjonijiet pedjatriċi outpatient. Kienu rrapportati diversi avvenimenti avversi inklużi l-ġidri r-riħ b'sinjali u sintomi ta' meningite asettika li kienu mfejqa mingħajr sintomi wara l-marda (ara wkoll sezzjoni 4.4.), appendicite, gastroenterite, depressjoni/disturb tal-personalità, ulċera fil-ġilda, esofagite/gastrite, xokk settiku minn streptokokku tat-tip A, dijabete mellitus ta' tip I, u infezzjoni fit-tessut l-artab u fil-ferita wara l-operazzjoni.

Fi studju fi tfal b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh li għandhom minn 4 sa 17-il sena, 43 mid-69 (62%) tat-tfal li kienu fuq il-kura b'etanercept kellhom infezzjoni matul it-3 xhur tal-istudju (l-ewwel parti open-label), u l-frekwenza u s-severità tal-infezzjoni kienu simili fi 58 pazjent li spiċċaw it-12-il xahar ta' terapija open-label ta' estensjoni. It-tipi u l-proporzjon ta' avvenimenti avversi f'pazjenti bl-artrite idjopatika taż-żgħażaġh kienu simili għal dawk li nstabu fil-provi b'etanercept f'pazjenti adulti bl-artrite rewmatojde, u li l-maġġoranza tagħhom kienu ħfief. Diversi avvenimenti avversi kienu rrapportati aktar ta' spiss fil-każ ta' 69 pazjent bl-artrite idjopatika taż-żgħażaġh li hađu etanercept għal 3 xhur, imqabbla mat-349 pazjent adult b'artrite rewmatojde. Dawn jinkludu wġiħ ta' ras (19% tal-pazjenti, 1.7 avvenimenti kull pazjent kull sena), dardir (9%, 1.0 avveniment kull pazjent kull sena), uġiħ addominali (19%, 0.74 ta' avveniment kull pazjent kull sena), u rimettar (13%, 0.74 ta' avveniment kull pazjent kull sena).

Kien hemm 4 rapporti tas-sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu fi provi kliniċi dwar l-artrite idjopatika taż-żgħażaġh.

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka

Fi studju li dam 48 ġimgħa li sar fuq 211-il tifel u tifla ta' bejn l-4 u s-17-il sena li kellhom psorjasi pedjatrika tal-plakka, l-avvenimenti avversi rrapportati kienu simili għal dawk li kienu osservati fi studji li saru fil-passat fuq adulti bi psorjasi tal-plakka.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda tossiċitajiet li jillimitaw id-doża ma kienu osservati waqt studji kliniċi ta' pazjenti bl-artrite rewmatojde. L-ogħla livell ta' doża evalwata kienet id-doża loading mogħtija fil-vina ta' 32 mg/m², li warajha ngħataw doži taħt il-ġilda ta' 16 mg/m² darbtejn f'ġimgħa. Pazjent wieħed bl-artrite rewmatojde li bi żball ta doża lilu nnifsu taħt il-ġilda doża ta' 62 mg etanercept darbtejn f'ġimgħa għal tliet ġimgħat, ma kellu l-ebda effetti mhux mixtieqa. M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal etanercept.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Inibituri alpha tal-Fattur tan-Nekrozi tat-Tumur (TNF-α), Kodiċi ATC: L04AB01

Benepali hu prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Il-fattur nekrotiku tat-tumur (TNF) hu cytokine dominanti fil-proċess infjammatorju tal-artrite rewmatojde. Livelli oġġla ta' TNF jinsabu wkoll fis-sinovjum u plakki psorjatiċi ta' pazjenti bl-artrite psorjatika u fis-serum u tessuti sinovjali ta' pazjenti b'ankylosing spondylitis. Fil-psorjasi tal-plakka, infiltrazzjoni minn ċelluli infjammatorji inklużi ċ-ċelluli-T, twassal għal zieda fil-livelli tat-TNF f'leżjonijiet psorjatiċi meta mqabblin mal-livelli fil-ġilda mhux involuta. Etanercept hu impeditur kompetittiv tat-TNF li jehel mar-riċetturi fuq is-superfiċje taċ-ċelluli u b'hekk jimpedixxi l-attività bijoloġika tat-TNF. TNF u lymphotoxin huma cytokines pro-infjammatorji li jehlu ma' żewġ tipi differenti ta' riċetturi fuq is-superfiċje taċ-ċelluli: ir-riċetturi tal-fattur nekrotiku tat-tumuri (TNFRs) ta' 55-kilodalton (p55) u 75-kilodalton (p75). Iż-żewġ TNFRs jinsabu b'mod naturali fis-sura li tehel mal-membrani u s-sura li tinħall. Hu maħsub li t-TNFRs li jinħallu jirregolaw l-attività bijoloġika tat-TNF.

TNF u lymphotoxin jeżistu l-aktar bħala homotrimers, bl-attività bijoloġika tagħhom li hi dipendenti fuq cross-linking ma' TNFRs fuq is-superfiċje taċ-ċelluli. Riċetturi dimeriċi li jinħallu bħal etanercept għandhom affinità oġġla għal TNF milli minn riċetturi monomeriċi u huma impedituri kompetittivi ta' TNF li jehel mar-riċetturi taċ-ċelluli hafna aktar qawwijin. Barra minn hekk, l-użu ta' immunoglobina tar-reġjun Fc bħala element tal-fużjoni fil-konstruzzjoni ta' riċettur dimeriku jirriżulta f'half-life itwal fis-serum.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Hafna mill-patoloġija tal-ġogi fl-artrite rewmatojde u fl-immobilità tal-ankylosing spondylitis u patoloġija tal-ġilda fi psorjasi tal-plakka hi medjata minn molekuli pro-infjammatorji li huma magħqudin flimkien go network ikkontrollat mit-TNF. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' etanercept hu maħsub li hu ta' impedizzjoni kompetittiva tat-TNF li jehel mas-superfiċje taċ-ċelluli TNFR, u ma jippermettix ir-risponsi ċellulari medjati ta' TNF billi jġib it-TNF bijoloġikament inattiv. Etanercept jista' wkoll jimmodula r-risponsi bijoloġiċi kkontrollati b'molekuli addizzjonali downstream (eż. cytokines, molekuli tal-adeżjoni jew proteinases) li huma kkaġunati jew irregolati mit-TNF.

Effikaċja klinika u sigurtà

Din is-sezzjoni fiha tagħrif meħud minn erba' studji randomised u kkontrollati f'adulti b'artrite rewmatojde, studju wiehed f'adulti b'artrite psorjatika, studju wiehed f'adulti b'ankylosing spondylitis, żewġ studji f'adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika, erba' studji f'adulti bi psorjasi tal-plakka, tliet studji dwar artrite idjopatika taż-żgħażaġh u studju wiehed fuq pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Pazjenti adulti b'artrite rewmatojde

L-effikaċja ta' etanercept kienet evalwata fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo. L-istudju evalwa 234 pazjent adult li kellhom artrite rewmatojde attiva, u li fihom minn tal-inqas ma hadmitx mediċina waħda, iżda mhux aktar minn erba' mediċini anti-rewmatici li jimmodifikaw il-marda (DMARDs). Dożi ta' 10 mg jew 25 mg ta' etanercept jew placebo ngħataw taht il-ġilda darbtejn f'gimġha għal sitt xhur konsekuttivi. Ir-riżultat ta' dan l-istudju kkontrollat wera titjib percentwali fl-artrite rewmatojde meta ntużaw il-kriterji tar-rispons tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR).

Ir-risponsi tal-ACR 20 u 50 kienu oġġla f'pazjenti li ġew ikkurati b'etanercept għal 3 xhur u 6 xhur milli minn f'pazjenti kkurati bil-placebo (ACR 20: etanercept 62% u 59%, placebo 23% u 11% wara 3 u 6 xhur rispettivament; ACR 50: etanercept 41% u 40%, placebo 8% u 5% wara 3 u 6 xhur rispettivament; $p < 0.01$ etanercept vs. placebo f'kull punt taż-żmien għar-risponsi ta' ACR 20 kif ukoll ACR 50).

Bejn wiehed u ieħor 15% ta' dawk li ħadu etanercept kisbu rispons ta' ACR 70 wara 3 u 6 xhur meta mqabbla ma' inqas minn 5% ta' dawk li ngħataw il-placebo. Fost il-pazjenti li ħadu etanercept, ir-

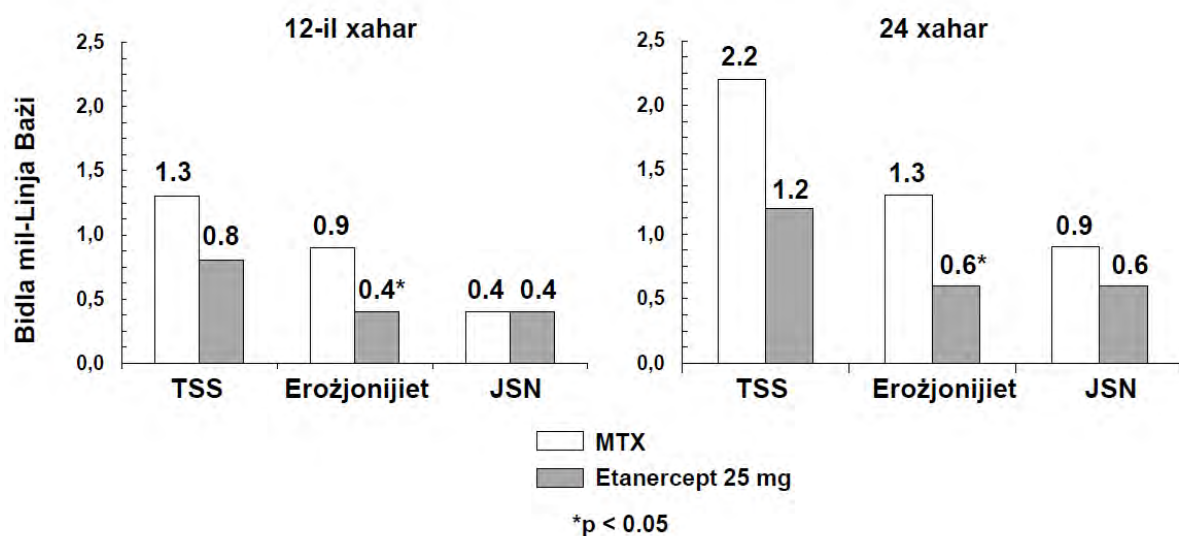
risponsi kliniċi ġeneralment deheru wara ġimgħa jew tnejn li kienet bdiet it-terapija u kważi dejjem seħħew sa 3 xhur. Kien osservat rispons għad-doża; riżultati b'10 mg kienu fin-nofs bejn il-placebo u 25 mg. Etanercept kien b'mod sinifikanti aħjar mill-placebo fil-komponenti kollha tal-kriterji ACR kif ukoll ta' miżuri oħra tal-attività fil-marda tal-artrite reumatoidje, li mhumiex inkluzi fil-kriterji tar-rispons tal-ACR, bħalma hi ebusija ta' filghodu. Waqt l-istudju ngħata kwestjonarju jismu "Kwestjonarju għall-Evalwazzjoni tas-Saħħa (HAQ)", li inkluda diżabilità, vitalità, saħħa mentali, kundizzjoni tas-saħħa ġenerali, u sotto-dominji ta' saħħa relatati mal-artrite. Is-sotto-dominji tal-HAQ f'pazjenti kkurati b'etanercept kienu mtejbja meta mqabbla mal-kontrolli wara 3 jew 6 xhur.

Wara t-twaqqif tal-kura b'etanercept, is-sintomi tal-artrite ġeneralment reġġu tfaċċaw fi żmien xahar. Meta reġġet inbdiet il-kura b'etanercept wara li twaqqfet sa 24 xahar, dan irriżulta fl-istess qawwa ta' risponsi bħal dawk tal-pazjenti li komplew jiehdu etanercept mingħajr interruzzjoni tat-terapija, ibbażat fuq ir-riżultati ta' studji open-label. Kienu osservati risponsi fit-tul sa 10 snin fl-istudji open-label ta' kura tal-estensjoni meta l-pazjenti ħadu etanercept mingħajr interruzzjoni.

L-effikaċja ta' etanercept tqabblat ma' methotrexate fi studju randomised, ikkontrollat attivament b'evalwazzjonijiet radjografiki blinded bħala endpoint primarju fi 632 pazjent adult bl-artrite reumatoidje attiva (għal < 3 snin) u li qatt ma kienu ħadu kura b'methotrexate. Dożi ta' 10 mg u 25 mg ingħataw taħt il-ġilda (SC) darbtejn f'ġimgħa sa 24 xahar. Id-dożi ta' methotrexate żdiedu minn 7.5 mg/ ġimgħa għall-massimu ta' 20 mg/ġimgħa fl-ewwel 8 ġimgħat tal-istudju u komplew sa 24 xahar. Titjib kliniku li jinkludi l-bidu tal-azzjoni fl-ewwel ġimgħatejn b'etanercept 25 mg kien simili għal dak li nkiseb fl-istudji ta' qabel, u nżamm sa 24 xahar. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom diżabilità moderata, b'punteġġi medji ta' HAQ ta' 1.4 sa 1.5. Il-kura b'etanercept 25 mg rriżultat f'titjib sostanzjali wara 12-il xahar, b'bejn wieħed u ieħor 44% tal-pazjenti jiksbu punteġġ normali tal-HAQ (inqas minn 0.5). Dan il-benefiċċju nżamm fit-Tieni sena ta' dan l-istudju.

F'dan l-istudju, hsarat strutturali fil-ġogi kienu evalwati radjografikament u espressi bħala bidla fil-*Total Sharp Score* (TSS) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tal-erożjoni u l-punteġġ tad-tidjiq fl-ispazju ta' bejn il-ġogi *Joint Space Narrowing* (JSN). Qari mir-radjografiji tal-idejn/tal-polziji u tas-saqajn ittiedu fil-linja bażi u wara 6, 12 u 24 xahar. Id-doża ta' etanercept ta' 10 mg kellha inqas effett b'mod konsistenti fuq il-hsara strutturali milli mid-doża ta' 25 mg. Id-doża ta' etanercept ta' 25 mg kienet b'mod sinifikanti superjuri għal methotrexate għall-punteġġi tal-erożjoni kemm wara 12 kif ukoll wara 24 xahar. Id-differenzi fit-TSS u JSN ma kinux statistikament sinifikanti bejn methotrexate u etanercept 25 mg. Ir-riżultati jidheru fil-figuri t'hawn taħt.

Progressjoni radjografika: paragon ta' etanercept vs. methotrexate f'pazjenti b'RA b'tul ta' < 3 snin



Fi studju ieħor ikkontrollat attivament, double-blind u randomised, l-effikaċja klinika, is-sigurtà, u l-progressjoni radjografika f'pazjenti b'RA kkurati b'etanercept wahdu (25 mg darbtejn f'ġimgħa) b'methotrexate wahdu (7.5 sa 20 mg fil-ġimgħa, b'doża medjana ta' 20 mg), u etanercept mibdi

flimkien ma' methotrexate ġew imqabbla f'682 pazjent adult b'artrite rewmatojde attiva li kien ilha bejn 6 xhur u 20 sena (medjan ta' 5 snin) li kellhom rispons inqas minn sodisfaċenti għal tal-anqas waħda mill-medicina anti-rewmatojde li timmodifika l-marda (DMARD), minbarra methotrexate.

Il-pazjenti fil-grupp ta' etanercept flimkien mal-grupp tat-terapija b'methotrexate kellhom risponsi b'mod sinifikanti aktar għolja ta' ACR 20, ACR 50, ACR 70 u titjib fil-puntegġ tad-DAS u HAQ kemm wara 24 kif ukoll 52 ġimgħa milli minn pazjenti li kienu fil-gruppi tat-terapija b'medicina waħda (ir-riżultati jidhru fit-tabella t'hawn taħt). Vantaġġi sinifikanti għal etanercept flimkien ma' methotrexate imqabblin mal-monoterapija b'etanercept u monoterapija b'methotrexate kienu osservati wkoll wara 24 xahar.

Riżultati tal-effikaċja klinika wara 12-il xahar: paragun ta' etanercept vs. methotrexate vs. etanercept flimkien ma' methotrexate f'pazjenti b'RA b'tul ta' bejn 6 xhur sa 20 sena

Punt ahhari		Methotrexate (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Methotrexate (n = 231)
Risponsi ACR^a	ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% ^{†, Φ}
DAS	(Puntegġ ^b) fil-Linja bażi	5.5	5.7	5.5
	(Puntegġ ^b) f'Ġimgħa 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†, Φ}
	Tnaqqis fil-mard ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Linja bażi	1.7	1.7	1.8
	ġimgħa 52	1.1	1.0	0.8 ^{†, Φ}

^a Pazjenti fl-istudju li ma komplewx 12-il xahar kienu kkunsidrati li ma rrispondewx.

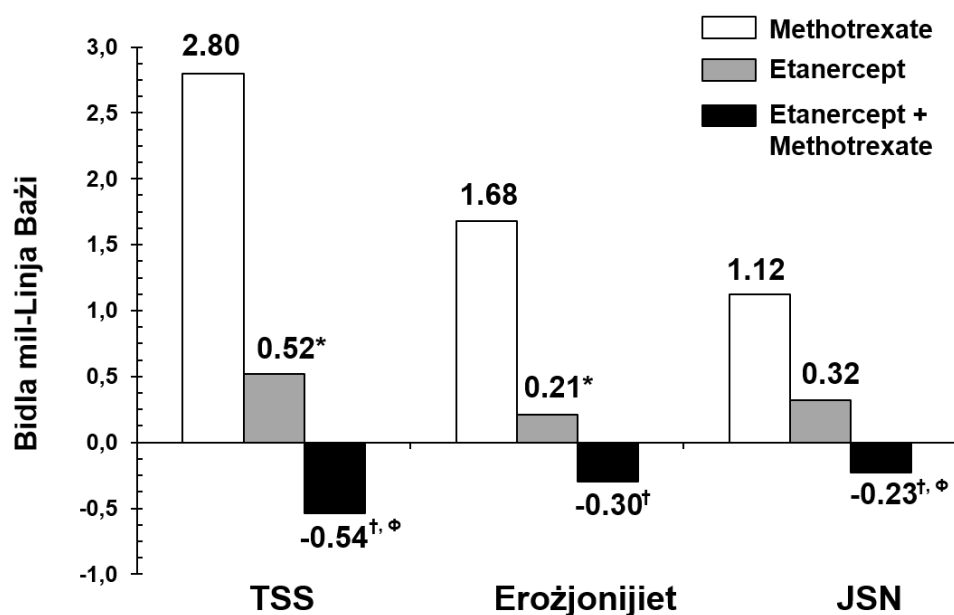
^b Il-valuri għal Disease Activity Score (DAS) huma medji.

^c Tnaqqis fil-mard hu definita bħala DAS < 1.6

Paragun f'pari tal-valuri p: † = p < 0.05 għal etanercept + methotrexate vs. methotrexate u
Φ = p < 0.05 għall-paraguni ta' etanercept + methotrexate vs. etanercept.

Il-progressjoni radjografika wara 12-il xahar kienet b'mod sinifikanti inqas fil-grupp ta' etanercept milli fil-grupp ta' methotrexate, filwaqt li meta ttiehdu flimkien id-dewmien fil-progressjoni radjografika kienet b'mod sinifikanti aħjar milli meta l-medicini ttiehdu waħidhom (ara t-tabella t'hawn taħt).

Progressjoni radjografika: paragon ta' etanercept vs. methotrexate vs. etanercept flimkien ma' methotrexate f'pazjenti b'RA b'tul ta' bejn 6 xhur sa 20 sena (riżultati wara 12-il xahar)



Paragon f'pari tal-valuri p: * = $p < 0.05$ għall-paragon ta' etanercept vs. methotrexate, [†] = $p < 0.05$ għall-paraguni ta' etanercept + methotrexate vs. methotrexate u $\Phi = p < 0.05$ għall-paraguni ta' etanercept + methotrexate vs. etanercept.

Vantaġġi sinifikanti għal etanercept flimkien ma' methotrexate imqabblin mal-monoterapija b'etanercept u monoterapija b'methotrexate kienu osservati wkoll wara 24 xahar. Bl-istess mod, il-vantaġġi sinifikanti għall-monoterapija b'etanercept imqabbla mal-monoterapija b'methotrexate kienu osservati wkoll wara 24 xahar.

F'analizi li fiha l-pazjenti kollha li harġu mill-istudju għal kwalunkwe raġuni kienu kkunsidrati li għamlu progress, il-perċentwali ta' pazjenti minghajr progressjoni (bidla fit-TSS ta' ≤ 0.5) wara 24 xahar kienet oghla fil-grupp li nġhata etanercept flimkien ma' methotrexate meta mqabbel mal-gruppi li hadu etanercept waħdu u methotrexate waħdu (62%, 50%, u 36%, rispettivament; $p < 0.05$). Id-differenza bejn etanercept waħdu u methotrexate waħdu kienet ukoll sinifikattiva ($p < 0.05$). Fost il-pazjenti li temmew l-24 xahar kollha ta' terapija fl-istudju, ir-rati fejn ma sar l-ebda progress kienu ta' 78%, 70%, u 61%, rispettivament.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' 50 mg etanercept (żewġ injezzjonijiet 25 mg taht il-gilda) mogħtija darba fil-gimgha kienu evalwati fi sħarriġ double-blind, ikkontrollat bil-placebo fuq 420 pazjent b'RA attiva. F'dan l-istudju, 53 pazjent ingħataw il-placebo, 214-il pazjent ingħataw 50 mg ta' etanercept darba fil-gimgha u 153 pazjent ingħataw 25 mg etanercept darbtejn fil-gimgha. Il-profil tas-sigurtà u l-effikaċja taż-żewġ korsijiet tal-kura b'etanercept kienu komparabbli f'gimgha 8 fl-effett tagħhom fuq is-sinjali u s-sintomi ta' RA; id-dejta f'gimgha 16 ma wrietx komparabilità (non-inferjorità) bejn iż-żewġ korsijiet.

Pazjenti adulti b'artrite psorjatika

L-effikaċja ta' etanercept kienet evalwata f'205 pazjenti li kellhom artrite psorjatika fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo. Il-pazjenti kellhom bejn 18 u 70 sena u kellhom artrite psorjatika attiva (≥ 3 ġogi minfuhin u ≥ 3 ġogi sensitivi) f'mill-anqas waħda minn dawn il-forom: (1) involviment distali interfalangejali (DIP); (2) artrite poliartikulari (nuqqas ta' noduli rewmatoidi u l-preżenza ta' psorjasi); (3) artrite mutilans; (4) artrite psorjatika asimmetrika; jew (5) ankilozi li tixbah lill-ispondilite. Il-pazjenti kellhom ukoll psorjasi tal-plakka b'gerha li tikkwalifika għat-targit ta' dijametru ta' ≥ 2 ċm.

Il-pazjenti kienu kkurati qabel b'NSAIDs (86%), DMARDs (80%), u kortikosterojdi (24%). Pazjenti li kienu fuq it-terapija b'methotrexate (stabli għal $\geq$ xahrejn) setgħu jkomplu fuq doża stabli ta' ≤ 25 mg/fil-gimgha ta' methotrexate. Doži ta' 25 mg ta' etanercept (ibbażati fuq tagħrif minn studju fuq id-doži mill-pazjenti b'artrite reumatojde) jew placebo, ingħataw taħt il-gilda darbtejn f'gimgha għal sitt xhur. Fi tmiem tal-istudju double-blind, il-pazjenti setgħu jidhlu fi studju fit-tul tat-tip open-label extension, għal tul ta' żmien sa sentejn.

Ir-risponsi kliniċi kienu espressi f'perċentwali tal-pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70, u f'perċentwali ta' titjib fil-Kriterji tar-Rispons tal-Artrite Psorjatika (PsARC). Ir-riżultati jidhru fil-qosor fit-tabella t'hawn taħt:

Risponsi ta' pazjenti b'artrite psorjatika fi prova kkontrollata bil-placebo

Rispons ta' artrite psorjatika		Perċentwali ta' Pazjenti	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	It-tielet xahar	15	59 ^b
	Is-sitt xahar	13	50 ^b
ACR 50	It-tielet xahar	4	38 ^b
	Is-sitt xahar	4	37 ^b
ACR 70	It-tielet xahar	0	11 ^b
	Is-sitt xahar	1	9 ^c
PsARC	It-tielet xahar	31	72 ^b
	Is-sitt xahar	23	70 ^b

^a 25 mg ta' etanercept taħt il-gilda darbtejn f'gimgha

^b $p < 0.001$, etanercept vs. placebo

^c $p < 0.01$, etanercept vs. placebo

Fost il-pazjenti b'artrite psorjatika li rievew etanercept, ir-risponsi kliniċi kienu apparenti fiż-żmien tal-ewwel viżta (4 gimghat) u nżammu matul is-6 xhur tat-terapija. Etanercept kien b'mod sinifikanti aħjar mill-placebo meta tkejjlet l-attività tal-marda ($p < 0.001$), u r-risponsi kienu simili bi jew mingħajr it-terapija fl-istess hin b'methotrexate. Il-kwalità tal-ħajja f'pazjenti b'artrite psorjatika kienet evalwata f'kull punt ta' żmien bl-użu tal-indiċi tad-diżabilità tal-HAQ. Il-punteġġ tal-indiċi tad-diżabilità kien b'mod sinifikanti aħjar f'kull punt ta' żmien f'pazjenti bl-artrite psorjatika kkurati b'etanercept, meta mqabbel mal-placebo ($p < 0.001$).

Il-bidliet radjografiċi kienu evalwati fl-istudju dwar l-artrite psorjatika. Radjografiji tal-idejn u l-polzjiet inkisbu fil-linja bażi u wara 6, 12, u 24 xahar. It-TSS modifikat wara 12-il xahar hu ppreżentat fit-tabella ta' hawn taħt. F'analizi li fiha l-pazjenti kollha li ħarġu mill-istudju għal xi raġuni kienu kkunsidrati li kellhom progress, il-perċentwali ta' pazjenti mingħajr progressjoni (bidla fit-TSS ta' ≤ 0.5) wara 12-il xahar kien oġġla fil-grupp ta' etanercept meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (73% vs. 47%, rispettivament, $p \leq 0.001$). L-effett ta' etanercept fuq il-progressjoni radjografika nżamm f'pazjenti li komplew bil-kura matul it-tieni sena. It-tnaqqis tal-ħsara periferali tal-ġogi kien osservat f'pazjenti b'involvement simmetriku poliartikulari tal-ġogi.

Il-medja (SE) tal-bidla annwalizzata mil-linja bażi b'punteġġ totali sharp

Hin	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Xahar 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standard error

^a $p = 0.0001$

Il-kura b'etanercept irriżultat fit-titjib tal-funzjoni fiżika matul il-perjodu double-blind, u dan il-benefiċċju nżamm matul l-esponiment fit-tul sa sentejn.

M'hemmx biżżejjed evidenza tal-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti li kellhom artropatiji psorjatiċi bhall-ankylosing spondylitis u artrite mutilans minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti li kienu studjati.

Ma sar l-ebda studju fejn intuża l-kors ta' doži ta' 50 mg darba fil-ġimgħa f'pazjenti b'artrite psorjatika. L-evidenza ta' effikaċja għall-kors ta' dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti hi bbażata fuq dejta mill-istħarriġ ta' pazjenti b'ankylosing spondylitis.

Pazjenti adulti li għandhom ankylosing spondylitis

L-effikaċja ta' etanercept f'ankylosing spondylitis kienet evalwata fi 3 studji randomised, double-blind li qabblu l-ġhoti ta' 25 mg etanercept darbtejn fil-ġimgħa mal-placebo. Total ta' 401 pazjent kienu rreġistrati li fosthom 203 kienu kkurati b'etanercept. L-ikbar numru f'dawn l-istudji (n = 277) kienu pazjenti ta' bejn it-18 u s-70 sena u li kellhom ankylosing spondylitis definita bħala punteġġ fuq l-iskala analoga viżwali (VAS) ta' ≥ 30 għal medja ta' żmien u intensità ta' ebusija ta' filgħodu flimkien ma' punteġġi VAS ta' ≥ 30 għal mill-inqas 2 minn dawn it-3 parametri li ġejjin: evalwazzjoni globali tal-pazjent; valuri medji tal-VAS għal uġiġh fid-dahar matul il-lejl u wġiġh totali fid-dahar; medja ta' 10 domandi fuq il-Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Pazjenti li jirċievu DMARDs, NSAIDs jew kortikosterjodi setgħu jkomplu jeħduhom fuq doži stabbli. Pazjenti b'ankilozi kompleta tas-sinsla ma kinux inkluzi fl-istudju. Doži ta' 25 mg ta' etanercept (ibbażati fuq studji dwar is-sejbiet tad-doża f'pazjenti bl-artrite rewmatojde) jew placebo ngħataw taħt il-ġilda darbtejn f'ġimgħa għal sitt xhur f'138 pazjent.

Il-kejl ewlieni tal-effikaċja (ASAS 20) kienet titjib ta' $\geq 20\%$ f'mill-inqas 3 mill-4 dominji tal-Evalwazzjoni f'Ankylosing Spondylitis (ASAS) (evalwazzjonijiet globali tal-pazjent, uġiġh fid-dahar, BASFI, u infjammazzjoni) u n-nuqqas ta' deterjorament fid-dominju li jkun fadal. Risponsi ASAS 50 u 70 użaw l-istess kriterji b'titjib ta' 50% jew ta' 70% rispettivament.

Meta mqabbla mal-placebo, il-kura b'etanercept irriżultat f'titjib sinifikanti f'ASAS 20, ASAS 50 u ASAS 70 sa minn ġimagħtejn wara li nbdiet it-terapija.

Risponsi ta' pazjenti b'ankylosing spondylitis fi studju kkontrollat bil-placebo

Rispons ta' ankylosing spondylitis	Perċentwali ta' pazjenti	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Ġimagħtejn	22	46 ^a
3 xhur	27	60 ^a
6 xhur	23	58 ^a
ASAS 50		
Ġimagħtejn	7	24 ^a
3 xhur	13	45 ^a
6 xhur	10	42 ^a
ASAS 70		
Ġimagħtejn	2	12 ^b
3 xhur	7	29 ^b
6 xhur	5	28 ^b

^a p < 0.001, etanercept vs. placebo

^b p = 0.002, etanercept vs. placebo

Fost il-pazjenti b'ankylosing spondylitis li rċievu etanercept, ir-risponsi kliniċi kienu apparenti fl-ewwel viżta (ġimagħtejn) u komplew matul is-sitt xhur tat-terapija. Ir-risponsi kienu simili f'pazjenti li kienu qed jieħdu jew ma kinux qed jieħdu terapiji oħrajn fl-istess hin fil-linja bażi.

Riżultati simili nkisbu f'żewġ studji iżgħar fuq pazjenti b'ankylosing spondylitis.

Fir-raba' studju, is-sigurtà u l-effikaċja ta' 50 mg ta' etanercept (żewġ injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 25 mg) mogħtija darba fil-ġimgħa vs. 25 mg ta' etanercept mogħtija darbtejn fil-ġimgħa kienu evalwati fi studju double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo ta' 356 pazjent b'ankylosing spondylitis attiva. Il-profilu tas-sigurtà u l-effikaċja tal-korsijiet ta' 50 mg darba fil-ġimgħa jew ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa kienu simili.

Pazjenti adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika

Studju 1

L-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika (nr-AxSpa) ġiet evalwata fi studju każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo ta' 12-il ġimgħa. L-istudju evalwa 215-il pazjent adult (popolazzjoni modifikata b'intenzjoni li tiġi kkurata) b'nr-AxSpa attiva (18 sa 49 sena), definiti bħala daww il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji tal-klassifikazzjoni ASAS ta' spondiloartrite assjali iżda li ma ssodisfawx il-kriterji modifikati ta' New York għal AS. Il-pazjenti kienu wkoll meħtieġa jkollhom rispons inadegwat jew intolleranza għal żewġ NSAIDs jew aktar. Fil-perjodu double-blind, il-pazjenti rċewew etanercept 50 mg kull ġimgħa jew plaċebo għal 12-il ġimgħa. Il-miżura ewlenija tal-effikaċja (ASAS 40) kienet titjib ta' 40% f'mill-inqas tlieta mill-erba' oqsma ASAS u nuqqas ta' deterjorament fil-qasam li fadal. Il-perjodu double-blind kien segwit minn perjodu b'tikketta mikxufa li matulu l-pazjenti kollha rċewew etanercept 50 mg fil-ġimgħa sa 92 ġimgħa addizzjonali. Saru MRIs tal-ġog sakroiljaku u tas-sinistra biex tiġi evalwata l-infjammazzjoni fil-linja bażi u fil-ġimgħat 12 u 104.

Meta mqabbla ma' plaċebo, il-kura b'etanercept wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fl-ASAS 40, l-ASAS 20 u l-ASAS 5/6. Titjib sinifikanti kien osservat ukoll għar-remissjoni parzjali tal-ASAS u BASDAI 50. Ir-riżultati tal-ġimgħa 12 huma murija fit-tabella t'hawn taht.

Rispons tal-effikaċja fi studju kkontrollat bil-plaċebo ta' nr-AxSpa: perċentwali ta' pazjenti li kisbu l-endpoints

Risponsi kliniċi double-blind fil-ġimgħa 12	Plaċebo n = 106 sa 109*	Etanercept n = 103 sa 105*
ASAS** 40	15.7	32.4 ^b
ASAS 20	36.1	52.4 ^c
ASAS 5/6	10.4	33.0 ^a
Remissjoni parzjali fuq ASAS	11.9	24.8 ^c
BASDAI***50	23.9	43.8 ^b

* Xi pazjenti ma pprovdewx dejta sħiħa għal kull endpoint

**ASAS=Socjetà Internazzjonali ta' Evalwazzjonijiet ta' Spondiloartrite

***Indiċi ta' Attività tal-Marda Spondilite Ankilosing ta' Bath

^a: $p < 0.001$, ^b: < 0.01 u ^c: < 0.05 , rispettivament bejn etanercept u plaċebo

Fil-ġimgħa 12, kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġ tal-SPARCC (Konsorzju tal-Kanada għar-Riċerka dwar l-Ispondiloartrite) għall-ġog sakroiljaku (SIJ) kif imkejjel mill-MRI għal pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept. Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi kienet ta' 3.8 għal-pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'etanercept (n = 95) kontra 0.8 għal daww li kienu qed jirċievu kura bi plaċebo (n = 105) ($p < 0.001$). Fil-ġimgħa 104, it-tibdil medju mil-linja bażi fil-punteġġ SPARCC imkejjel fuq MRI għall-individwi kollha kkurati b'etanercept kien 4.64 għall-SIJ (n = 153) u 1.40 is-sinistra (n = 154).

Etanercept wera titjib akbar li kien statistikament sinifikanti mil-linja bażi sal-ġimgħa 12 meta mqabbel ma' plaċebo f'hafna mill-valutazzjonijiet tal-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u f'valutazzjonijiet tal-funzjoni fiżika, inklużi BASFI (Indiċi Funzjonali Spondilite Ankilosing ta' Bath), il-Punteġġ Globali tal-Istat tas-Saħħa EuroQol 5D u l-Punteġġ tal-Komponent Fiżiku SF-36.

Ir-risponsi kliniċi fost pazjenti b'nr-AxSpa li rċewew etanercept kienu evidenti waqt l-ewwel vista (ġimgħtejn) u nżammu sa sentejn ta' terapija. Titjib fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u fil-

funzjoni fizika nżammu wkoll sa sentejn ta' terapija. Id-dejta ta' sentejn ma żvelatx xi sejbiet tas-sigurtà ġodda. Fil-ġimġha 104, 8 individwi avvanzaw għal punteġġ ta' Grad 2 bilaterali fuq Raġġi-X tas-sinsla skont il-Grad Radjoloġiku ta' New York modifikat, indikattiv ta' spondiloartropatija assjali.

Studju 2

Dan l-istudju bi 3 perjodi multicentru, *open-label* u ta' fażi 4 evalwa l-perjodu fejn il-medicina ma nġhatx u l-kura mill-ġdid b'etanercept f'pazjenti b'nr-AxSpa attiva li kisbu rispons adegwat (marda inattiva definita bħala proteina C reattiva (CRP, *C-reactive protein*) tal-Punteġġ tal-Attività tal-Marda tal-Ankylosing Spondylitis (ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) ta' inqas minn 1.3) wara 24 ġimġha ta' kura.

209 pazjenti adulti b'nr-AxSpa attiva (età ta' bejn 18-il sena u 49 sena), iddefiniti bħala daww il-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-klassifikazzjoni ta' spondiloartrite assjali tas-Socjetà Internazzjonali ta' Evalwazzjonijiet ta' Spondiloartrite (ASAS, *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) (iżda li ma jissodisfawx il-kriterji modifikati ta' New York għall-AS), li għandhom riżultati tal-MRI pożittivi (infjammazzjoni attiva fuq MRI li tissuggerixxi bil-qawwi sakroilite assoċjata mal-SpA) u/jew hsCRP pożittiva (iddefinita bħala proteina C reattiva ta' sensitività għolja [hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*] > 3 mg/L), u sintomi attivi ddefiniti minn CRP tal-ASDAS ta' 2.1 jew oġġla fil-vista tal-iskrinjar irċievew etanercept 50 mg *open-label* fil-ġimġha flimkien ma' NSAID stabbli fl-isfond fid-dożaġġ anti-infjammatorju ttollerat ottimali għal 24 ġimġha f'Perjodu 1. Il-pazjenti kienu meħtieġa wkoll ikollhom rispons inadegwat jew intolleranza għal żewġ NSAIDs jew aktar. F'ġimġha 24, 119-il pazjent (57%) kisbu marda inattiva u daħlu fil-fażi ta' 40 ġimġha fejn il-medicina ma nġhatx ta' Perjodu 2, fejn il-pazjenti waqfu jiehdu etanercept, iżda baqgħu jiehdu l-NSAID fl-isfond. Il-kejl primarju tal-effikaċja kien l-okkorrenza ta' żieda qawwija fl-intensità tal-marda (iddefinita bħala rata ta' sedimentazzjoni taċ-ċelluli l-homor tad-dem (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) tal-ASDAS ta' 2.1 jew oġġla) fi żmien 40 ġimġha wara t-twaqqif ta' etanercept. Il-pazjenti li kellhom żieda qawwija fl-intensità tal-marda ġew ikkurati mill-ġdid b'etanercept 50 mg fil-ġimġha għal 12-il ġimġha (Perjodu 3).

F'Perjodu 2, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw ≥ żieda qawwija waħda fl-intensità tal-marda żdied minn 22% (25/112) f'ġimġha 4 għal 67% (77/115) f'ġimġha 40. B'kolloxx, 75% (86/115) tal-pazjenti esperjenzaw żieda qawwija fl-intensità tal-marda f'xi punt fi żmien 40 ġimġha wara t-twaqqif ta' etanercept.

L-oġġettiv sekondarju ewlieni ta' Studju 2 kien li jiġi stmat iż-żmien għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda wara li jitwaqqaf etanercept u barra minn hekk li jiġi kkumparat iż-żmien għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda ma' pazjenti minn Studju 1 li ssodisfaw ir-rekwiżiti għad-dħul fil-fażi fejn il-medicina ma nġhatx ta' Studju 2 u komplew bit-terapija ta' etanercept.

Iż-żmien medjan għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda wara li twaqqaf etanercept kien ta' 16-il ġimġha (95% CI: 13-24 ġimġha). Inqas minn 25% tal-pazjenti fi Studju 1 li ma twaqqfithomx il-kura esperjenzaw żieda qawwija fl-intensità tal-marda matul l-40 ġimġha ekwivalenti bħal f'Perjodu 2 ta' Studju 2. Iż-żmien għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda kien iqsar b'mod statistikament sinifikanti f'individwi li waqqfu l-kura b'etanercept (Studju 2) meta mqabbla ma' individwi li rċievew kura kontinwa b'etanercept (Studju 1), $p < 0.0001$.

Mis-87 pazjent li daħlu f'Perjodu 3 u reġġu ġew ikkurati mill-ġdid b'etanercept 50 mg fil-ġimġha għal 12-il ġimġha, 62% (54/87) reġġu kisbu marda inattiva, b'50% minnhom jerġġu jiksbuha fi żmien 5 ġimġha (95% CI: 4-8 ġimġha).

Pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka

Etanercept hu rakkomandat għall-użu f'pazjenti kif definit f'sezzjoni 4.1. Pazjenti li "naqsu milli jirrispondu" mill-popolazzjoni fil-mira huma definiti minn rispons insuffiċjenti (PASI < 50 jew PGA inqas minn tajba) jew deterjorament tal-marda waqt l-ghoti tal-kura, u li nġataw dożi adegwati għal tul ta' żmien suffiċjenti biex jiġi evalwat ir-rispons b'tal-inqas waħda mit-tliet terapiji sistemiki kif disponibbli.

L-effikaċja ta' etanercept meta mqabbla ma' terapiji sistemiċi oħra f'pazjenti bi psorjasi minn moderata sa severa (li rrispondiet għal terapiji sistemiċi oħra) ma gietx evalwata fi studji li qabblu etanercept direttament ma' terapiji sistemiċi oħrajn. Minflok, is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept kienu evalwati f'erba' studji randomised, double-blind u kkontrollati bil-plaċebo. L-endpoint tal-effikaċja primarja fl-erba' studji kollha kien il-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura li kisbu PASI 75 (i.e., mill-inqas 75% titjib fil-punteġġ tal-Psoriasis Area and Severity Index mil-linja bażi) wara 12-il ġimgħa.

Studju 1 kien studju ta' Fazi 2 f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka klinikament stabbli imma attiva li tinvolvi $\geq 10\%$ tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem li kellhom ≥ 18 -il sena. Mija u tnax-il pazjent (112) intgħażlu b'mod każwali biex jingħataw doża ta' 25 mg ta' etanercept (n = 57) jew plaċebo (n = 55) darbtejn fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa.

Studju 2 evalwa 652 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika billi ntuzaw l-istess kriterji ta' inkluzjoni bħal fi studju 1 biż-żieda ta' minimu ta' psoriasis area and severity index (PASI) ta' 10 waqt l-iscreening. Etanercept ingħata f'dożi ta' 25 mg darba fil-ġimgħa, 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg darbtejn fil-ġimgħa għal 6 xhur konsekuttivi. Waqt l-ewwel 12-il ġimgħa tal-perjodu tal-kura double-blind, pazjenti ngħataw il-plaċebo jew waħda mit-tliet dożi ta' etanercept t'hawn fuq. Wara tnax-il ġimgħa ta' kura, pazjenti fil-grupp tal-plaċebo bdew il-kura blinded b'etanercept (25 mg darbtejn fil-ġimgħa); pazjenti fil-grupp tal-kura attiv komplew sa ġimgħa 24 fuq id-doża li fiha ntgħażlu b'mod każwali fil-bidu nett.

Studju 3 evalwa 583 pazjent u kellu l-istess kriterji ta' inkluzjoni bħal studju 2. Pazjenti f'dan l-istudju ngħataw doża ta' 25 mg jew 50 mg etanercept, jew il-plaċebo darbtejn fil-ġimgħa għal 12-il ġimgħa u wara l-pazjenti kollha ngħataw 25 mg etanercept open-label darbtejn fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa addizzjonali.

Studju 4 evalwa 142 pazjent u kellu kriterji simili tal-inkluzjoni bħal studji 2 u 3. Pazjenti f'dan l-istudju ngħataw doża ta' 50 mg etanercept jew il-plaċebo darba fil-ġimgħa għal 12-il ġimgħa, u wara l-pazjenti kollha ngħataw 50 mg etanercept open-label darba fil-ġimgħa għal 12-il ġimgħa addizzjonali.

Fi studju 1, il-grupp tal-kura b'etanercept kellu proporzjon oghla ta' pazjenti b'rispons PASI 75 f'ġimgħa 12 (30%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-plaċebo (2%) ($p < 0.0001$). F'ġimgħa 24, 56% tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'etanercept kienu kisbu l-PASI 75 meta mqabbla ma' 5% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Ir-risultati ewlenin tat-2, it-3 u r-4 studju jidhru hawn taht.

Risponsi ta' pazjenti bi psorjasi fi studji 2, 3 u 4

Rispons (%)	Studju 2					Studju 3			Studju 4					
	Plaċeb o	Etanercept				Plaċeb o	Etanercept		Plaċeb o	Etanercept				
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW			
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
		ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 24 ^a	ġimgħa 12		ġimgħa 24 ^a	ġimgħa 12		ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83			
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71			
DSGA ^b , ċar jew kwazi ċar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

* $p \leq 0.0001$ meta mqabbel mal-plaċebo

^a L-ebda paraguni statistiċi mal-plaċebo ma saru f'ġimgħa 24 fi Studju 2 u 4 għax il-grupp originali tal-plaċebo beda jingħataw 25 mg ta' etanercept darbtejn fil-ġimgħa (BIW) jew 50 mg darba fil-ġimgħa

(QW) minn ġimgħa 13 sa ġimgħa 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Ċar jew kważi ċar definiti bħala 0 jew 1 fuq skala 0 sa 5.

Fost pazjenti bi psorjasi tal-plakka li ngħataw etanercept, risponsi sinifikanti meta mqabbla mal-placebo kienu apparenti fiż-żmien tal-ewwel viżta (ġimagħtejn) u nżammu matul l-24 ġimgħa tat-terapija.

Studju 2 kellu wkoll perjodu fejn il-medicina ma ngħatatx li matulu l-pazjenti li kienu kisbu titjib PASI ta' mill-inqas 50% f'ġimgħa 24 kellhom il-kura mwaqqfa. Il-pazjenti kienu osservati mingħajr kura għall-okkorrenza ta' rebound (PASI $\geq$ 150% tal-linja bażi) u għaż-żmien li kellu jgħaddi biex ikollhom rikaduta (imfissra bħala telf ta' mill-inqas nofs it-titjib miksub bejn il-linja bażi u ġimgħa 24). Waqt il-perjodu ta' żmien fejn ma ħadux il-medicina, is-sintomi tal-psorjasi gradwalment ġew lura bi żmien medjan tar-rikaduta tal-marda ta' 3 xhur. Ma kienu osservati l-ebda rebound flare tal-marda u l-ebda reazzjonijiet avversi serji relatati mal-psorjasi. Kien hemm xi evidenza li tappoġġja l-benefiċċju tal-kura mill-ġdid b'etanercept f'pazjenti li fil-bidu nett irrispondew għall-kura.

Fi studju 3, il-maġġoranza tal-pazjenti (77%) li fil-bidu nett intgħazlu b'mod każwali għal 50 mg darbtejn fil-ġimgħa u li kellhom id-doża tagħhom ta' etanercept imnaqqsa f'ġimgħa 12 għal 25 mg darbtejn fil-ġimgħa, żammew ir-rispons PASI 75 tagħhom sa ġimgħa 36. Għal pazjenti li ngħataw 25 mg darbtejn fil-ġimgħa matul l-istudju, ir-rispons PASI 75 kompli jitlej bejn il-ġimgħat 12 u 36.

Fi studju 4, il-grupp ikkurat b'etanercept kellu proporzjon oghla ta' pazjenti b'PASI 75 f'ġimgħa 12 (38%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-placebo (2%) ($p < 0.0001$). Għal pazjenti li rċievew 50 mg darba fil-ġimgħa matul l-istudju kollu, ir-risponsi tal-effikaċja komplew jitlej, b'71% li laħqu PASI 75 f'ġimgħa 24.

Fi studji open-label fit-tul (li damu sa 34 xahar) fejn etanercept ingħata mingħajr interruzzjoni, ir-risponsi kliniċi kienu sostnuti u s-sigurtà kienet komparabbli ma' dik fi studji li damu inqas żmien.

Analizi tad-dejta tal-istudji kliniċi ma żvelat l-ebda karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li setgħu jgħinu lit-tobba biex jagħzlu l-iktar għażla adattata tad-dożaġġ (intermittenti jew kontinwu). Konsegwentement, l-għażla ta' terapija intermittenti jew kontinwa għandha tiġi bbażata fuq il-ġudizzju tat-tabib u fuq il-ħtiġijiet tal-pazjent individwali.

Antikorpi għal etanercept

Antikorpi għal etanercept kienu osservati fis-sera ta' xi pazjenti li kienu kkurati b'etanercept. Dawn l-antikorpi ġeneralment kienu kollha non-newtralizzanti u huma temporanji. Jidher li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn l-iżvilupp tal-antikorpi u r-rispons kliniku jew avvenimenti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept ġew evalwati fi studju maqsum f'żewġ partijiet fejn 69 tifel u tifla b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh b'kors poliartikulari, li kellhom varjetà ta' tipi tal-bidu ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġh (poliartrite, pawċiartrite, feġġa sistemika). Kienu studjati pazjenti ta' bejn 4 u 17-il sena b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh b'kors poliartikulari bejn moderata u severa li ma fiqitx b'methotrexate jew li kienet intolleranti għal methotrexate; il-pazjenti baqqu fuq doża waħda stabbli ta' medicina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroidi u/jew fuq prednisone (< 0.2 mg/kg/kuljum jew massimu ta' 10 mg). Fl-ewwel parti, il-pazjenti kollha rċievew 0.4 mg/kg ta' etanercept (massimu ta' 25 mg kull doża) taħt il-ġilda darbtejn f'ġimgħa. Fit-tieni parti, il-pazjenti b'rispons kliniku wara 90 ġurnata, kienu randomised f'dawk li kellhom jibqgħu fuq etanercept u f'oħrajn biex jirċievu l-placebo għal erba' xhur u jiġu evalwati għal xi żieda qawwija fl-intensità tal-marda. Ir-rispons tkejjel bl-ACR Pedi 30, definita bħala 30% titjib f'mill-inqas tlieta minn sitta, u 30% aggravament f'mhux aktar minn wiehed minn sitta tal-kriterji bażiċi magħzula tal-JRA, li jinkludu l-għadd ta' gogi attivi, limitazzjoni tal-moviment, evalwazzjonijiet globali tat-tabib u tal-pazjent/genitur, evalwazzjoni funzjonali u rata ta' sedimentazzjoni taċ-ċelluli l-ħomor tad-dem (ESR). Żieda qawwija fl-intensità tal-marda kienet

definita bħala 30% aggravament fi tlieta minn sitt kriterji bażiċi magħżula tal-JRA, u pazjenti b'30% titjib f'mhux aktar minn waħda minn sitt kriterji bażiċi magħżula tal-JRA u b'ta' l-anqas żewġ ġogi attivi.

Fl-ewwel parti tal-istudju, 51 minn 69 (74%) tal-pazjenti wrew rispons kliniku u daħlu għat-tieni parti ta' l-istudju. Fit-tieni parti, 6 minn 25 (24%) tal-pazjenti li baqgħu fuq etanercept kellhom żieda qawwija fl-intensità tal-marda meta mqabbla ma' 20 minn 26 (77%) pazjent li rċievew il-plaċebo ($p = 0.007$). Mill-bidu tat-tieni parti, iż-żmien medjan għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda kien ta' 116-il ġurnata għall-pazjenti li ħadu etanercept u 28 ġurnata għall-pazjenti li ħadu l-plaċebo. Mill-pazjenti li wrew rispons kliniku wara 90 jum u li daħlu għat-tieni parti ta' l-istudju, xi whud minnhom li baqgħu fuq etanercept komplew juru titjib mit-tielet xahar sas-seba' xahar, filwaqt li daww li ħadu l-plaċebo ma wrew l-ebda titjib.

Fi studju ta' estensjoni tas-sigurtà bit-tikketta mikxufa, 58 pazjent pedjatriku mill-istudju ta' hawn fuq (mill-età ta' 4 snin fi żmien ir-registrazzjoni) baqgħu jirċievu etanercept sa 10 snin. Ir-rati ta' avvenimenti avversi serji u ta' infezzjonijiet serji ma żdiedux b'espożizzjoni fit-tul.

Is-sigurtà għal perjodu ta' żmien twil ta' monoterapija ta' etanercept ($n = 103$), etanercept flimkien ma' methotrexate ($n = 294$), jew monoterapija ta' methotrexate ($n = 197$) ġew evalwati għal massimu ta' 3 snin f'reġistru ta' 594 tifel/tifla ta' bejn 2 u 18-il sena b'artrite taż-żgħażaġħ idjopatika, li 39 minnhom kellhom bejn sentejn u 3 snin. B'mod ġenerali, l-infezzjonijiet ġew irrapportati b'mod iktar komuni f'pazjenti kkurati b'etanercept meta mqabbel ma' methotrexate waħdu (3.8 kontra 2%), u l-infezzjonijiet assoċjati mal-użu ta' etanercept kienu ta' natura aktar severa.

Fi studju ieħor ta' fergħa waħda bit-tikketta mikxufa ($n = 127$), 60 pazjent b'oligoartrite estiża (EO, *extended oligoarthritis*) (15-il pazjent ta' bejn sentejn u 4 snin, 23 pazjent ta' bejn 5 u 11-il sena u 22 pazjent ta' bejn 12 u 17-il sena), 38 pazjent b'artrite relatata ma' entesite (12 sa 17-il sena) u 29 pazjent b'artrite psorjatika (12 sa 17-il sena) ġew ikkurati b'etanercept f'doża ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) mogħtija kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa. F'kull wieħed mis-subtipi ta' JIA, il-maġġoranza tal-pazjenti ssodisfaw il-kriterji tal-ACR Pedi 30 u urew titjib kliniku fil-punti ta' tmiem sekondarji bħall-għadd ta' ġogi sensitivi u valutazzjoni globali tat-tabib. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat fi studji JIA oħrajn.

Mill-127 pazjent fl-istudju oriġinali, 109 ipparteċipaw fl-istudju ta' estensjoni bla ebda tikkettar u kienu segwiti għal 8 snin addizzjonali għal total ta' mhux aktar minn 10 snin. Fi tmiem l-istudju ta' estensjoni, 84/109 (77%) pazjenti kienu temmew l-istudju; 27 (25%) waqt li kienu qed jiehdu etanercept b'mod attiv, 7 (6%) kienu waqqfu l-kura minħabba mard baxx/inattiv; 5 (5%) reġgħu bdew etanercept wara li aktar kmieni kienu waqqfu l-kura; u 45 (41%) kienu waqqfu etanercept (iżda baqgħu taħt osservazzjoni); 25/109 (23%) pazjenti waqfu mill-istudju b'mod permanenti. It-titjib fl-istatus kliniku miksub fl-istudju oriġinali ġeneralment inżamm għall-punti ta' tmiem kollha tal-effikaċja matul il-perjodu ta' segwitu kollu. Il-pazjenti li kienu qed jiehdu etanercept b'mod attiv setgħu jidhlu f'perjodu fakultattiv ta' twaqqif mill-kura u perjodu ta' kura mill-ġdid għal darba matul l-istudju ta' estensjoni abbażi tal-ġudizzju tal-investigatur tar-rispons kliniku. 30 pazjent daħlu fil-perjodu ta' twaqqif. Gie rrappurtat li 17-il pazjent kellhom żieda qawwija fl-intensità tal-marda (definita bħala aggravament ta' $\geq 30\%$ f'mill-inqas 3 mis-6 komponenti tal-ACR Pedi b'titjib ta' $\geq 30\%$ f'mhux aktar minn 1 mis-6 komponenti li jifdal u b'mill-inqas 2 ġogi attivi); iż-żmien medjan sa żieda qawwija fl-intensità tal-marda wara t-twaqqif ta' etanercept kien ta' 190 jum. 13-il pazjent ġew ikkurati mill-ġdid u ż-żmien medjan għall-kura mill-ġdid wara t-twaqqif kien stmat bħala 274 jum. Minħabba n-numru żgħir ta' punti tad-*data*, dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat fl-istudju oriġinali.

Ma sarux studji f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażaġħ poliartikulari sabiex jiġu evalwati l-effetti tat-terapija b'etanercept li kompliet f'pazjenti li ma kellhomx rispons fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-

terapija b'etanercept. Barra minn hekk, ma sarux studji biex jivvalutaw l-effetti tat-tnaqqis tad-doża rakkomandata ta' etanercept wara l-użu fit-tul tagħha f'pazjenti b'JIA.

Pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka

L-effikaċja ta' etanercept kienet evalwata fi studju randomised, double-blind, u kkontrollat bil-placebo li sar fuq 211-il pazjent pedjatriku bejn l-4 u 17-il sena, li kellhom psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa (kif definita minn puntegg sPGA ta' ≥ 3 , li tinvolvi $\geq 10\%$ tal-BSA, u PASI ta' ≥ 12). Il-pazjenti eliġibbli kellhom storja medika li kienu jirċievu fototerapija jew terapija sistemika jew li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq terapija topika.

Il-pazjenti rċievu etanercept 0.8 mg/kg (sa 50 mg) jew il-placebo darba f'gimgha għal 12-il gimgha. F'gimgha 12, iktar pazjenti li kienu randomised għal etanercept kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż. PASI 75) milli minn dawk li kienu randomised għal placebo.

Riżultati tal-psorjasi pedjatrika tal-plakka f'gimgha 12

	Etanercept 0.8 mg/kg darba fil- gimgha (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “ċara” jew “minima”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Taqsis: sPGA-static Physician Global Assessment

^a $p < 0.0001$ meta mqabbel mal-placebo

Wara l-kura double-blind ta' 12-il gimgha, il-pazjenti kollha rċievu etanercept 0.8 mg/kg (sa 50 mg) darba f'gimgha għal 24 gimgha addizzjonali. Ir-risponsi osservati matul il-perjodu open-label kienu simili għal dawk osservati fil-perjodu double-blind.

Matul perjodu randomised meta l-pazjenti ma baqghux jiehdu l-medicina, iktar pazjenti b'mod sinifikanti li kienu re-randomised għall-placebo kellhom rikaduta tal-marda (telf tar-rispons PASI 75) meta mqabbel ma' pazjenti li kienu re-randomised għal etanercept. Mat-tkomplija tat-terapija, ir-risponsi nżammu sa 48 gimgha.

Is-sikurezza u l-effikaċja fit-tul ta' etanercept 0.8 mg/kg (sa 50 mg) darba fil-gimgha ġew ivvalutati fi studju ta' estensjoni b'tikketta mikxufa ta' 181 suġġett pedjatriku bi psorjasi tal-plakka għal massimu ta' sentejn apparti l-istudju ta' 48 gimgha diskuss hawn fuq. L-esperjenza fit-tul b'etanercept ġeneralment kienet komparabbli mal-istudju oriġinali ta' 48 gimgha u ma uriet ebda sejbiet ġodda mil-lat ta' sigurtà.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-valuri ta' etanercept fis-serum kienu stabbli bil-metodu Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), li bih jistgħu jiġu osservati l-prodotti ta' degradazzjoni li jagħmlu reazzjoni għal ELISA, kif ukoll is-sustanza oriġinali.

Assorbiment

Etanercept hu assorbit bil-mod mis-sit tal-injezzjoni taħt il-gilda, u jilhaq il-konċentrazzjoni massima madwar 48 siegħa wara doża waħda. Il-bijodisponibilità assoluta hi ta' 76%. B'dozi ta' darbtejn f'gimgha, hu antiċipat li l-konċentrazzjonijet fissi huma bejn wiehded u iehor darbtejn oghla minn dawk osservati b'dozi waħidhom. Wara doża waħda taħt il-gilda ta' 25 mg ta' etanercept, il-medja tal-konċentrazzjoni massima fis-serum osservata f'voluntiera b'saħħithom kienet ta' $1.65 \pm 0.66 \mu\text{g/mL}$, u l-erja ta' taħt il-kurva kienet ta' $235 \pm 96.6 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$.

Profili medji tal-koncentrazzjoni fis-serum fl-istat fiss f'pazjenti b'RA kkurati kienu C_{max} ta' 2.4 mg/L vs. 2.6 mg/L, C_{min} ta' 1.2 mg/L vs. 1.4 mg/L u AUC parzjali ta' 297 mg $\times$ h/L vs. 316 mg $\times$ h/L għal 50 mg etanercept darba fil-ġimgħa (n = 21) vs. 25 mg etanercept darbtejn fil-ġimgħa (n = 16), rispettivament. Fi studju open-label, single-dose, two-treatment, crossover, f'voluntiera f'saħħithom, etanercept mogħti bħala injezzjoni waħda ta' 50 mg/mL instab li kien bijoekwivalenti għal żewġ injezzjonijiet simultanji ta' 25 mg/mL.

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'ankylosing spondylitis, l-AUCs fl-istat fiss ta' etanercept kienu ta' 466 μ g $\times$ h/mL u 474 μ g $\times$ h/mL għal 50 mg etanercept darba fil-ġimgħa (n = 154) u 25 mg darbtejn fil-ġimgħa (n = 148), rispettivament.

Distribuzzjoni

Hi meħtieġa kurva biesponenzjali biex tiddekrivi l-kurva tal-koncentrazzjoni-hin ta' etanercept. Il-volum ċentrali tad-distribuzzjoni ta' etanercept hu ta' 7.6 L, waqt li l-volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss hu ta' 10.4 L.

Eliminazzjoni

Etanercept jitneħħa bil-mod mill-ġisem. Il-half-life hi twila, madwar 70 siegħa. It-tneħħija hi ta' madwar 0.066 L/h f'pazjenti bl-artrite rewmatojde, xi ftit aktar baxxa minn dik ta' 0.11 L/h osservata f'voluntiera b'saħħithom. Flimkien ma' dan, il-farmakokinetika ta' etanercept f'pazjenti b'artrite rewmatojde, f'pazjenti b'ankylosing spondylitis u dawk bi psorjasi tal-plakka hi simili.

M'hemm l-ebda evidenza ta' differenza farmakokinetika bejn l-irġiel u n-nisa.

Linearità

Il-proporzjonalità tad-doża ma ġietx evalwata formalment, iżda ma hemm ebda saturazzjoni apparenti ta' eliminazzjoni tul il-medda tad-dożaġġ.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Għalkemm hemm l-eliminazzjoni tar-radjuattività fl-awrina wara l-ġhoti ta' etanercept radjutikkettat f'pazjenti u f'voluntiera, ma ġietx osservata żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' etanercept f'pazjenti b'insuffiċjenza renali akuta. Il-preżenza ta' insuffiċjenza renali m'għandux ikollha bżonn ta' bidla fid-doża.

Indeboliment epatiku

Żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' etanercept ma ġewx osservati f'pazjenti b'kollass epatiku akut. Il-preżenza ta' indeboliment epatiku ma għandhiex teħtieġ bidla fid-dożaġġ.

Anzjani

L-impatt tal-età avvanzata kien studjat f'analizi farmakokinetika ta' koncentrazzjonijiet ta' etanercept fis-serum f'popolazzjoni ta' età avvanzata. L-istimi u l-volum tat-tneħħija f'pazjenti ta' bejn 65 u 87 sena kienu simili f'pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriki b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Fi studji b'etanercept fuq 69 pazjent (ta' bejn 4 u 17-il sena) b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh b'kors poliartrikulari, 0.4 mg/kg etanercept inġhata darbtejn f'ġimgħa għal tliet xhur. Il-profili tal-koncentrazzjoni fis-serum kienu simili għal dawk il-pazjenti adulti li kellhom l-artrite rewmatojde. L-iżgħar tfal (ta' 4 snin) kellhom tneħħija mnaqqa (żieda fit-tneħħija meta normalizzata skond il-piż)

meta mqabbla ma' tfal akbar (ta' 12-il sena) u ma' l-adulti. Simulazzjoni tad-dożagġ turi li waqt tfal ta' età akbar (ta' bejn 10 u 17-il sena) ser ikollhom livelli ta' serum qrib dawk osservati fl-adulti, tfal iżgħar ikollhom livelli ferm iktar baxxi.

Pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka

Pazjenti bi psorjasi pedjatrika tal-plakka (bejn 1-4 u s-17-il sena) ingħataw 0.8 mg/kg (sa doża massima ta' 50 mg kull ġimgħa) ta' etanercept darba f' ġimgħa sa 48 ġimgħa. Il-medja tal-konċentrazzjonijiet minimi fis-serum fl-istat fiss varjat minn 1.6 sa 2.1 mcg/mL f' ġimgħat 12, 24, u 48. Dawn il-konċentrazzjonijiet medji f' pazjenti bi psorjasi pedjatrika tal-plakka kienu simili għal dawk il-konċentrazzjonijiet osservati f' pazjenti b' artrite idjopatika taż-żgħażaġh (ikkurati b' 0.4 mg/kg ta' etanercept darbtejn f' ġimgħa, sa doża massima ta' 50 mg kull ġimgħa). Dawn il-konċentrazzjonijiet medji kienu simili għal dawk osservati f' pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kkurati b' 25 mg ta' etanercept darbtejn f' ġimgħa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fl-istudji tossikoloġiċi b' etanercept, l-ebda limitu ta' doża jew tossiċità f' xi organu magħżul ma kienu evidenti. Etanercept kien ikkunsidrat li mhuwiex ġenotossiku minn serje ta' studji *in vitro* u *in vivo*. Studji dwar il-karċinogeniċità u evalwazzjonijiet standard tal-fertilità u t-tossiċità ta' wara t-twelid ma sarux b' etanercept minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi li jinnewtralizzaw f' annimali gerriema.

Etanercept ma kkaġuna l-ebda letalità jew xi sinjali li setgħu jiġu osservati ta' tossiċità fil-ġrieden jew fil-firien wara li ngħataw doża waħda taħt il-ġilda ta' 2,000 mg/kg jew doża waħda fil-vina ta' 1,000 mg/kg. Etanercept ma kkawżax tossiċità li tillimita d-doża jew tossiċità fl-organu fil-mira fix-xadini tat-tip cynomolgus wara li ngħataw injezzjonijiet taħt il-ġilda darbtejn fil-ġimgħa għal 4 jew 26 ġimgħa konsekuttiva b' doża (15 mg/kg) li rriżultat f' konċentrazzjoni fis-serum ibbażata fuq l-AUC li kienet aktar minn 27 darba iktar minn dak miksub fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' 25 mg.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium hydrogen phosphate heptahydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frیża.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

Wara li toħroġ is-siringa mill-frigġ, stenna madwar 30 minuta biex tippermetti lis-soluzzjoni ta' Benepali fis-siringa tilhaq it-temperatura tal-kamra. M'għandek issaħħan bl-ebda mod ieħor.

Imbagħad, l-użu immedjat huwa rakkomandat.

Benepali jista' jinħażen f'temperatura ta' massimu ta' 30°C għal perjodu waħdieni ta' massimu ta' 31 jum; wara dan il-perjodu qatt m'għandu jerga' jitpoġġa fi friġġ. Benepali għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 31 jum wara li jitneħħa minn friġġ.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa ta' ħġieġ ċar (tip 1) b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, għatu tal-labra tal-lastku u plangier tal-lastku li fiha 0.51 mL ta' soluzzjoni.

Benepali hu disponibbli f'pakketti li fihom 4 siringi mimlija għal-lest, pakketti multipli li fihom 8 (2 pakketti ta' 4) siringi mimlija għal-lest u pakketti multipli li fihom 24 (6 pakketti ta' 4) siringa mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest għal użu ta' darba ta' Benepali għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra (madwar 30 minuta). L-għatu tal-labra m'għandux jitneħħa sakemm is-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara sa f'tit opalxanti, mingħajr kulur, jew sa isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir translucidi jew bojod ta' proteina.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-ġhoti jingħataw fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Jannar 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest.

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

Etanercept hu proteina umana b'fattur nekrotiku għat-tumuri b'funzjoni tar-riċettur p75 Fc, prodott b'teknoloġija rikombinanti tad-DNA bis-sistema ta' espressjoni mammosfera fl-ovarji ta' hamster Ċiniż (CHO).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Is-soluzzjoni hija ċara sa kemm kemm opalexxenti, mingħajr kulur jew isfar ċar, u hija fformulata f'pH ta' 6.2 ± 0.3 . L-osmolalità tas-soluzzjoni hi ta' 325 ± 35 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

Benepali f'taħlita ma' methotrexate hu indikat għall-kura ta' artrite rewmatojde attiva minn moderata sa severa fl-adulti meta r-rispons għall-medicini antirewmatici li jimmodifikaw il-marda, inkluż methotrexate (kemm-il darba mhux kontra-indikat), kienet inadegwata.

Benepali jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta kuri fit-tul b'methotrexate ma kinux adegwati.

Benepali hu indikat ukoll fil-kura ta' artrite rewmatojde severa, attiva u progressiva fl-adulti li ma kinux ikkurati qabel b'methotrexate.

Benepali, waħdu jew f'taħlita ma' methotrexate, intwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' hsara fil-ġogi kif imkejla bl-X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Kura ta' poliartrite (fattur rewmatojde pożittiv jew negattiv) u oligoartrite estiża fit-tfal u adolexxenti mill-età ta' sentejn li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew li ntweru li ma jittollerawx, methotrexate.

Kura ta' artrite psorjatika f'adolessenti minn età ta' 12-il sena li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew li ntweraw li ma jittollerawx, methotrexate.

Kura ta' artrite relatata ma' entesite f'adolessenti minn età ta' 12-il sena li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew li ntweraw li ma jittollerawx, terapija konvenzjonali.

Artrite psorjatika

Il-kura ta' artrite psorjatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons ma kienx adegwat meta ngħataw terapija b'medicini anti-rewmatici li jimmodifikaw il-marda. Intweraw li etanercept itejjeb il-funzjoni fizika f'pazjenti b'artrite psorjatika, u li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' hsara periferali tal-ġogi kif imkejla bl-X-ray f'pazjenti b'sotto-tipi simmetriċi poliartikulari tal-marda.

Spondiloartrite assjali

Ankylosing spondylitis

Il-kura f'adulti li għandhom ankylosing spondylitis severa u attiva u li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija konvenzjonali.

Spondiloartrite assjali mhux radjografika

Kura ta' adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika severa b'sinjali oġġettivi ta' infjammazzjoni kif indikat minn proteina C-reattiva (CRP) għolja u/jew minn evidenza tal-immaġni tar-reżonanza manjetika (MRI), li kellhom rispons inadegwat għal medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

Psorjasi tal-plakka

Kura ta' adulti bi psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa li ma rreaġixxewx għal, jew li għandhom kontraindikazzjoni għal, jew li ma jittollerawx terapija sistemika oħra inkluż ciclosporin, methotrexate jew psoralen u dawl ultravjola A (PUVA) (ara sezzjoni 5.1).

Psorjasi pedjatrika tal-plakka

Il-kura ta' psorjasi kronika severa tal-plakka fit-tfal u fl-adolessenti mill-età ta' 6 snin li huma kkontrollati b'mod inadegwat minn, jew li huma intolleranti għal, terapiji jew fototerapiji sistemici oħrajn.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Benepali għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tobbja speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjozi u fil-kura ta' artrite rewmatoid, artrite idjopatika taż-żgħażaġh, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis, spondiloartrite assjali mhux radjografika, psorjasi tal-plakka jew psorjasi pedjatrika tal-plakka. Pazjenti kkurati b'Benepali għandhom jingħataw Kard tal-Pazjent.

Benepali hu disponibbli f'qawwiet ta' 25 u 50 mg.

Pożoloġija

Artrite rewmatoid

Id-doża rakkomandata hi ta' 50 mg etanercept mogħtija darba fil-ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Artrite psorjatika, ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mhux radjografika

Id-doża rakkomandata hi ta' 50 mg etanercept mogħtija darba fil-ġimgħa.

Għall-indikazzjonijiet kollha ta' hawn fuq, id-dejta disponibbli tissuġġerixxi li rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' kura. Kura kontinwata għandha tiġi kkunsidrata mill-

ġdid bir-reqqa f'pazjent li ma jwieġibx fi hdan dan il-perjodu ta' żmien.

Psorjasi tal-plakka

Id-doża rakkomandata ta' etanercept hi ta' 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa. B'mod alternattiv, tista' tingħata doża ta' 50 mg darbtejn fil-ġimgħa sa 12-il ġimgħa, segwita minn, jekk meħtieġ, doża ta' 50 mg darba fil-ġimgħa. Il-kura b'Benepali għandha titkompla sakemm ikun hemm tnaqqis fil-mard, sa żmien 24 ġimgħa. Terapija kontinwa ta' aktar minn 24 ġimgħa tista' tkun adattata għal xi pazjenti adulti (ara sezzjoni 5.1). Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li ma jurux rispons wara 12-il ġimgħa. Jekk il-kura mill-ġdid b'Benepali tkun indikata, l-istess gwida dwar it-tul tal-kura għandha tiġi segwita. Id-doża għandha tkun ta' 50 mg darba fil-ġimgħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali u epatiku

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Il-pożoloġija u l-ġhoti huma l-istess bħal daww tal-adulti li għandhom 18-64 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Benepali hu disponibbli biss bħala siringa mimlija għal-lest ta' 25 mg, siringa mimlija għal-lest ta' 50 mg u pinna mimlija għal-lest ta' 50 mg.

Għalhekk, mhuwiex possibbli li tagħti Benepali lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 25 mg jew 50 mg. Pazjenti pedjatriċi li jkunu jeħtieġu doża li ma tkunx doża shiħa ta' 25 mg jew 50 mg, m'għandhomx jirċievu Benepali. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, prodotti oħrajn li fihom etanercept u li joffru għażla bħal din, għandhom jintużaw.

Id-dożaġġ ta' etanercept hu bbażat fuq il-piż tal-ġisem għal pazjenti pedjatriċi. Pazjenti li jiżnu inqas minn 62.5 kg għandhom jingħataw dożaġġ preċiż fuq bażi ta' mg/kg billi jintużaw il-preżentazzjonijiet tat-trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew il-preżentazzjonijiet tat-trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (ara hawn taħt għad-dożaġġ għal indikazzjonijiet speċifiċi). Pazjenti li jiżnu 62.5 kg jew aktar jistgħu jingħataw dożaġġ billi tintuża siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest b'doża fissa.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept fit-tfal ta' inqas minn sentejn ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Id-doża rakkomandata hi ta' 0.4 mg/kg (sa massimu ta' 25 mg kull doża), mogħtija darbtejn f'ġimgħa bħala injezzjoni taħt il-ġilda b'intervall ta' 3-4 ijiem bejn id-dożi jew 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) mogħtija darba fil-ġimgħa. F'pazjenti li ma juru ebda rispons wara 4 xhur, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura.

Kunjett ta' qawwa ta' 10 mg jista' jkun aktar xieraq biex jingħata lil tfal b'JIA b'piż ta' inqas minn 25 kg.

Ma saru ebda provi kliniċi formali fi tfal ta' bejn sentejn u 3 snin. Madankollu, tagħrif limitat dwar is-sigurtà minn registru ta' pazjent jissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fi tfal minn sentejn sa 3 snin huwa simili għal dak li jidher fl-adulti u tfal minn 4 snin 'il fuq, meta ddożati kull ġimgħa b'0.8 mg/kg taħt il-ġilda (ara sezzjoni 5.1).

Ġeneralment, ma hemm l-ebda użu applikabbli ta' etanercept fi tfal ta' inqas minn sentejn għall-indikazzjoni ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġh.

Psorjasi pedjatrika tal-plakka (mill-età ta' 6 snin 'il fuq)

Id-doża rakkomandata hi ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) darba fil-ġimgħa għal sa 24 ġimgħa. Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li ma juru l-ebda rispons wara 12-il ġimgħa.

Jekk il-kura mill-ġdid Benepali tkun indikata, il-gwida t'hawn fuq dwar it-tul tal-kura għandha tiġi segwita. Id-doża għandha tkun ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) darba fil-ġimgħa.

Ġeneralment, ma hemm l-ebda użu applikabbli ta' etanercept fi tfal iżgħar minn 6 snin għall-indikazzjoni ta' psorjasi tal-plakka.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Benepali hu għal użu taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.6).

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti jingħataw fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".

Istruzzjonijiet dettaljati dwar dożaġġ jew varjazzjonijiet fl-iskedar mhux intenzjonati, inkluż doži maqbuża, huma pprovduti f'sezzjoni 3 tal-fuljett ta' tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sepsis jew riskju ta' sepsis.

Il-kura b'Benepali m'għandhiex tinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjoni attiva, inklużi infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom ikunu evalwati għal infezzjonijiet qabel, matul, u wara l-kura b'Benepali, u trid tkun ikkunsidrata li l-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' etanercept hi ta' madwar 70 siegħa (medda ta' 7 sa 300 siegħa).

Infezzjonijiet serji, sepsis, tuberkulożi, u infezzjonijiet opportunistiċi, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, listeriosis u legionellosis, kienu rrapportati bl-użu ta' etanercept (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-infezzjonijiet kienu kkawżati minn batterji, mikobatterji, fungi, viruses u parassiti (inkluż protozoa). F'xi każijiet, infezzjonijiet partikulari fungali u infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn ma kinux rikonossuti, u dan irriżulta f'dewmien fil-kura adattata u xi kultant f'mewt. Fl-evalwazzjoni ta' pazjenti għal infezzjonijiet, ir-riskju tal-pazjent għal infezzjonijiet opportunistiċi rilevanti (eż. esponent għal mikozi endemika) għandu iġi kkunsidrat.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qed jiehdu kura b'Benepali għandhom jiġu osservati sewwa. L-għoti ta' Benepali għandu jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi ma ġewx evalwati. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jirrakkomandaw l-użu ta' Benepali f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jseħhu mill-ġdid, jew f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi, jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet diġà eżistenti li jistgħu jżidu r-riskju għal infezzjonijiet, bħal dijabete avvanzata jew

mhux ikkontrollata tajjeb.

Tuberkulozi

Każijiet ta' tuberkulozi attiva li jinkludu tuberkulozi miljari u tuberkulozi b'sit extra-pulmonari kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'etanercept.

Qabel il-bidu tal-kura b'Benepali, il-pazjenti kollha jridu jkunu evalwati kemm għal tuberkulozi attiva kif ukoll inattiva ('moħbija'). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi storja medika dettaljata bi storja medika personali ta' tuberkulozi jew kuntatt possibbli fil-passat mat-tuberkulozi, u terapija immunosoppressiva fil-passat u/jew fil-preżent. Testijiet adattati tal-iscreening, i.e. test tal-ġilda tuberculin u X-ray tas-sider, għandhom jitwettqu fil-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Hu rakkomandat li d-data ta' meta jsiru dawn testijiet għandha tkun irreġistrata fil-Kard tal-Pazjent. Dawk li jordnaw it-testijiet huma mfakkra li jista' jkun hemm riskju ta' riżultati negattivi foloz tat-test tal-ġilda tuberculin, speċjalment f'pazjenti li huma morda jew immunokompromessi b'mod qawwi.

Jekk tuberkulozi attiva tkun iddijanostikata, it-terapija b'Benepali m'għandhiex tinbeda. Jekk tkun iddijanostikata tuberkulozi inattiva ('moħbija'), għandha tinbeda kura għal tuberkulozi moħbija b'terapija kontra t-tuberkulozi qabel il-bidu tal-kura b'Benepali, u b'konformità mar-rakkomandazzjonijiet lokali. F'din is-sitwazzjoni, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'Benepali għandu jkun ikkunsidrat b'ħafna attenzjoni.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu infurmati biex ifittxu parir mediku jekk is-sinjali/sintomi li jissuggerixxu li hemm tuberkulozi (eż., sogħla persistenti, dgħufija/telf ta' piż, deni mhux qawwi) jidhru matul jew wara l-kura b'Benepali.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B

Kienet irrappurtata l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li qabel kienu infettati bil-virus tal-epatite B (HBV) u li rċiew antagonisti ta' TNF, li jinkludu etanercept. Dan jinkludi rapporti ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li kienu pożittivi għal anti-HBc iżda negattivi għal HBsAg. Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tibda l-kura b'Benepali. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni tal-HBV, konsultazzjoni ma' tabib b'kompetenza fil-kura tal-epatite B hi rakkomandata. Għandha tingħata attenzjoni meta Benepali jingħata lil pazjenti li qabel kienu infettati bl-HBV. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni attiva tal-HBV matul it-terapija kollha u għal diversi ġimgħat wara t-tmiem tat-terapija. Dejta adegwata miġbura mill-kura ta' pazjenti infettati bl-HBV b'terapija antivirali flimkien ma' terapija b'antagonisti ta' TNF mhijiex disponibbli. F'pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni tal-HBV, Benepali għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija antivirali effettiva b'kura adatta ta' appoġġ.

Aggravament ta' epatite Ċ

Kien hemm rapporti ta' aggravament ta' epatite Ċ f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept. Benepali għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti bi storja medika ta' epatite Ċ.

Il-kura fl-istess hin ma' anakinra

Il-kura ta' etanercept flimkien ma' anakinra ġiet assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji u newtropenija meta mqabbla ma' etanercept waħdu. L-użu ta' dawn il-mediċini flimkien ma' żiedx il-benefiċċju kliniku. Għalhekk l-użu ta' Benepali flimkien ma' anakinra mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Il-kura fl-istess hin ma' abatacept

Fi studji kliniċi, l-għoti ta' abatacept u etanercept fl-istess hin irriżulta f'żieda ta' inċidenzi ta' avvenimenti avversi serji. Din it-tahlita ma wrietx żieda fil-benefiċċju kliniku; użu b'hal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi assoċjati mal-għoti ta' etanercept ġew irrappurtati b'mod komuni. Ir-reazzjonijiet allergiċi kienu jinkludu angjoedema u urtikarja; sehhew reazzjonijiet serji. Jekk issehh xi reazzjoni allergika jew anafilattika serja, it-terapija b'Benepali għandha titwaqqaf immedjatament u għandha tinbeda terapija xierqa.

Immunosoppressjoni

Teżisti l-possibbiltà għal antagonisti ta' TNF, inkluż etanercept, li jaffettwaw id-difiża tal-bniedem kontra infjammazzjonijiet u tumuri malinni, peress li t-TNF jimmedja l-infjammazzjoni u jimmodula rispons immunitarju taċ-ċelluli. Fi studju fuq 49 pazjent adult bl-artrite rewmatojde li ngħataw etanercept, ma nstabt l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva tat-tip li jittardja, ta' tnaqqis tal-livelli tal-immunoglobina, jew tibdil fl-enumerazzjoni tal-popolazzjonijiet taċ-ċelluli effector.

Żewġ pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh żviluppaw infezzjoni tal-ġidri r-riħ u sinjali u sintomi ta' meningite asettika, li fieqet mingħajr ma kien hemm sintomi wara l-marda. Pazjenti b'esponiment sinifikanti għall-virus tal-ġidri r-riħ għandhom iwaqqfu temporanjament it-terapija b'Benepali u jiġu kkunsidrati għall-kura profilattika b'Varicella Zoster Immune Globulin.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti b'immunosoppressjoni ma kinux evalwati.

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Tumuri malinni solidi u ematopojetici (li jeskludu kankrijiet tal-ġilda)

Rapporti ta' diversi tumuri malinni (li jinkludu karċinoma tas-sider u tal-pulmun u limfoma) kienu rrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

Fil-partijiet ikkontrollati tal-istharrig kliniku ta' antagonisti ta' TNF, aktar każijiet ta' limfomi ġew osservati fost pazjenti li qed jieħdu antagonisti ta' TNF meta mqabbla mal-pazjenti tal-kontroll. Madankollu, il-każijiet kienu rari, u l-perjodu ta' follow-up ta' pazjenti li kienu qed jieħdu l-plaċebo kien iqsar milli għal pazjenti li qed jingħataw terapija antagonista għal TNF. Fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' lewkimja f'pazjenti kkurati b'antagonisti ta' TNF. Hemm żieda tar-riskju fl-isfond għal limfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite rewmatojde li jkollhom mard infjammatorju, li jkun ilu għal żmien twil, u li jkun attiv ħafna, li jikkomplika l-istima tar-riskju.

Skont tagħrif attwali, riskju possibbli għall-iżvilupp ta' limfomi, lewkimja jew tumuri malinni ematopoietici jew solidi oħra f'pazjenti kkurati b'antagonisti għal TNF ma jistax jiġi eskluż. Għandu jkun hemm kawtela meta tiġi kkunsidrata terapija b'antagonisti ta' TNF għal pazjenti bi storja medika ta' tumur malinn jew meta tiġi kkunsidrata t-tkomplija tal-kura f'pazjenti li jiżviluppaw tumur malinn.

Tumuri malinni, xi wħud minnhom fatali, kienu rrappurtati fost tfal, adolexxenti u żgħażaġh adulti (li kellhom sa 22 sena) ikkurati b'antagonisti ta' TNF (il-bidu tat-terapija sar f'età ta' ≤ 18 -il sena), li jinkludu etanercept fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jirrappreżentaw varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari tipikament assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż riskju li jiżviluppaw tumuri malinni fi tfal u adolexxenti li jkunu kkurati b'antagonisti ta' TNF.

Kankrijiet tal-gilda

Kanċer tal-gilda melanoma u mhux melanoma (NMSC) kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'antagonisti ta' TNF, li jinkludu etanercept. Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu rrapportati b'mod infrekwenti ħafna f'pazjenti kkurati b'etanercept. Hu rakkomandat li jsir eżami perijodiku tal-gilda lil pazjenti kollha, partikularment dawk b'fatturi ta' riskju għal kanċer tal-gilda.

Meta wieħed jgħaqqad ir-riżultati ta' provi kliniċi kkontrollati, aktar każijiet ta' NMSC kienu osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept meta mqabbel ma' pazjenti tal-kontroll, partikularment f'pazjenti bil-psorjasi.

Tilqim

Vaċċini ħajjin m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Benepali. M'hemm l-ebda tagħrif dwar trasmissjoni sekondarja ta' infezzjonijiet minn vaċċini ħajjin f'pazjenti li jiehdu etanercept. Fi studju kliniku randomised, double blind, ikkontrollat bil-placebo f'pazjenti adulti b'artrite psorjatika, 184 pazjent ingħataw ukoll multivalent pneumococcal polysaccharide vaccine fir-4 ġimgħa. F'dan l-istudju, il-parti l-kbira tal-pazjenti b'artrite psorjatika li kienu qed jingħataw etanercept kienu kapaċi jibnu rispons immunologiku effettiv taċ-ċelluli B għal pneumococcal polysaccharide vaccine, iżda t-titres miġbura flimkien kienu moderatament aktar baxxi u f'it pazjenti kellhom żidiet bid-doppju fit-titres meta mqabbel ma' pazjenti li ma kinux qegħdin jiehdu etanercept. Is-sinifikat kliniku ta' dan mhux magħruf.

Formazzjoni tal-awtoantikorpi

Il-kura b'Benepali tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' antikorpi awtoimmunitarji (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Ġew irrappurtati każijiet rari ta' panċitopenija u każijiet rari ħafna ta' anemija aplastika, x'uħud b'konsegwenzi fatali, f'pazjenti li ġew ikkurati b'etanercept. Għandha tingħata attenzjoni f'pazjenti kkurati b'Benepali li għandhom passat ta' mard fiċ-ċelluli tad-demem. Il-pazjenti kollha u l-ġenituri/dawk li jiehdu ħsiebhom għandhom jingħataw parir li jekk il-pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi li jissuġġerixxu mard fiċ-ċelluli tad-demem jew infezzjonijiet (eż., deni persistenti, uġiġh fil-grieżem, tbengil, ħruġ ta' demem, sfurija), meta jkunu qed jiehdu Benepali, għandhom ifittxu minnufih parir mediku. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu investigati b'urġenza, u jittiehed l-għadd shih tad-demem; jekk mard fiċ-ċelluli tad-demem jiġi kkonfermat, Benepali għandu jitwaqqaf.

Disturbi newroloġiċi

Rapporti dwar pazjenti kkurati b'etanercept u li kellhom disturbi bit-telf tal-majelin tas-CNS huma rari (ara sezzjoni 4.8). Flimkien ma' dan, kien hemm rapporti rari ta' polinewropatiji bit-telf tal-majelin periferali (li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré, polinewropatija bit-telf tal-majelin infjammatorja kronika, polinewropatija bit-telf tal-majelin, u newropatija multifokali tal-moviment). Għalkemm ma saru l-ebda provi kliniċi biex jevalwaw it-terapija b'etanercept f'pazjenti bi sklerożi multipla, studji kliniċi ta' antagonisti oħra tat-TNF f'pazjenti bi sklerożi multipla, urew zieda fl-attività tal-mard. Evalwazzjoni serja tar-riski/benefiċċji, flimkien ma' evalwazzjoni newroloġika, hi rakkomandata meta Benepali jingħata lil pazjenti li diġà kellhom jew riċentement kellhom mard bit-telf tal-majelin, jew lil dawk li huma kkunsidrati li għandhom riskju oghla li jiżviluppaw mard bit-telf tal-majelin.

Terapija flimkien ma' mediċini oħra

Fi studju kliniku kkontrollat li dam sentejn f'pazjenti bl-artrite rewmatojde, l-ghoti ta' etanercept flimkien ma' methotrexate ma rriżultax f'sejbiet mhux mistennija tas-sigurtà, u l-profil tas-sigurtà ta' etanercept meta mogħti flimkien ma' methotrexate kien simili għal profili li ġew irrappurtati fl-istudji b'etanercept u methotrexate waħidhom. Studji fit-tul biex jevalwaw is-sigurtà ta' dawn il-mediċini

flimkien għadhom għaddejjin. Is-sigurtà fit-tul ta' etanercept flimkien ma' mediċini oħra anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARD) ma kinitx stabbilita.

L-użu ta' etanercept flimkien ma' terapiji sistemiċi oħrajn jew fototerapija għall-kura ta' psorjasi ma kienx studjat.

Indeboliment renali u epatiku

Ibbażat fuq tagħrif farmakonetiku (ara sezzjoni 5.2), mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku; l-esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti hi limitata.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (Insuffiċjenza kardijaka kongestiva)

It-tobba għandhom jużaw l-attenzjoni meta jużaw Benepali f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF). Saru rapporti wara li l-mediċina ħarġet fuq is-suq ta' każijiet ta' CHF li marru għall-aġġar, bi jew mingħajr fatturi preċipitanti identifikabbli, f'pazjenti li kienu fuq etanercept. Kien hemm ukoll rapporti rari (< 0.1%) ta' bidu mill-ġdid ta' CHF, inkluż CHF f'pazjenti mingħajr mard kardjovaskulari pre-eżistenti. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu taħt l-età ta' 50 sena. Żewġ studji kliniċi kbar li saru biex jevalwaw l-użu ta' etanercept fil-kura tal-CHF spicċaw kmieni minhabba nuqqas ta' effikaċja. Għalkemm ma kinux konklużivi, it-tagħrif miġbur minn wiehed minn dawn l-istudji, jissuġġerixxi li hemm tendenza possibbli li CHF tmur għall-aġġar f'pazjenti li jkunu assenjati l-kura b'etanercept.

Epatite alkoholika

Fi studju ta' fażi II, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' 48 pazjent li kienu l-isptar, ikkurati b'etanercept jew bil-plaċebo, għal epatite alkoholika minn moderata sa severa, etanercept ma kienx effikaċi, u r-rata ta' mortalità f'pazjenti kkurati b'etanercept kienet oġġla b'mod sinifikanti wara 6 xhur. Konsegwentement, Benepali m'għandux jintuża fil-pazjenti għall-kura ta' epatite marbuta mal-abbuż tal-alkoħol. It-tobba għandhom jużaw l-attenzjoni meta jużaw Benepali f'pazjenti li jkollhom ukoll epatite alkoholika moderata sa severa.

Granulomatożi ta' Wegener

Prova kkontrollata bil-plaċebo, fejn 89 pazjent adult kienu kkurati b'etanercept ukoll flimkien mat-terapija standard (inklużi cyclophosphamide jew methotrexate, u glukokortikoidi) fuq żmien medjan ta' 25 xahar, ma wrietx li etanercept hu kura effettiva għal granulomatożi ta' Wegener. L-inċidenza ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda ta' tipi varji kienet sinifikattivament oġġla f'pazjenti kkurati b'etanercept milli fil-grupp tal-kontroll. Benepali mhuwiex rakkomandat għall-kura ta' granulomatożi ta' Wegener.

Ipoglicemija f'pazjenti kkurati għal dijabete

Kien hemm rapporti ta' ipoglicemija wara l-bidu ta' etanercept f'pazjenti li kienu qed jirċievu mediċina għal dijabete, u dan kien jeħtieġ tnaqqis fil-mediċina anti-dijabetika f'xi wħud minn dawn il-pazjenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi studji ta' Fażi 3 dwar artrite rewmatojde, artrite psorjatika, u ankylosing spondylitis, ma kienu osservati l-ebda differenzi globali f'avvenimenti avversi, avvenimenti avversi serji, u infezzjonijiet serji f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, li rċievew etanercept, meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar. Madankollu, għandha tintuża kawtela meta jiġu kkurati pazjenti anzjani, u għandha tingħata attenzjoni partikulari fir-rigward tal-okkorrenza ta' infezzjonijiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Tilqim

Huwa rakkomandat li, jekk ikun possibbli, pazjenti pedjatriki jiġu aġġornati bl-immunizzazzjonijiet b'konformità mal-linji gwida fis-sehħ b'halissa qabel ma' tinbeda t-terapija b'etanercept (ara Tilqim, hawn fuq).

Benepali fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 50 mg, jiġifieri essenzjalemnt 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-kura fl-istess hin ma' anakinra

Kien osservat li pazjenti adulti kkurati b'etanercept u b'anakinra kellhom rata oghla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' pazjenti kkurati jew b'etanercept jew b'anakinra waħidhom (informazzjoni storika).

Flimkien ma' dan, fi studju double-blind u kkontrollat bil-placebo f'pazjenti adulti li kienu qed jieħdu methotrexate ukoll, kien osservat li pazjenti kkurati b'etanercept u b'anakinra kellhom rata oghla ta' infezzjonijiet serji (7%) u ta' newtropenija milli minn pazjenti kkurati b'etanercept biss (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Ma ntweriex li l-użu ta' etanercept flimkien ma' anakinra jżid il-benefiċċju kliniku, u għalhekk mhuwiex rakkomandat.

Il-kura fl-istess hin ma' abatacept

Fi studji kliniċi, l-għoti ta' abatacept u etanercept fl-istess hin irriżulta f'żieda ta' incidenzi ta' avvenimenti avversi serji. Din it-taħlita ma wrietx żieda fil-benefiċċju kliniku; użu b'hal dan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-kura fl-istess hin ma' sulfasalazine

Fi studju kliniku fuq pazjenti adulti li kienu qed jirċievu dozi stabbiliti ta' sulfasalazine, li miegħu kien miżjud etanercept, pazjenti fil-grupp tat-taħlita kellhom tnaqqis statistikament sinifikanti fil-medja tal-għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod meta mqabbla ma' gruppi kkurati b'etanercept jew b'sulfasalazine waħidhom. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni mhijiex magħrufa. It-tobba għandhom jużaw il-kawtela meta jikkunsidraw it-terapija flimkien ma' sulfasalazine.

Nuqqas ta' interazzjonijiet

Fl-istudji kliniċi, ma ġewx osservati interazzjonijiet meta etanercept ingħata flimkien ma' glukokortikoidi, salicylates (hlief sulfasalazine), mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs), analġesiċi, jew methotrexate (ara sezzjoni 4.4 dwar pariri fuq it-tilqim).

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi sinifikanti fi studji b'methotrexate, digoxin jew warfarin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw l-użu ta' kontraċezzjoni xierqa biex jevitaw li jsiru tqal waqt it-terapija b'Benepali, u għal tliet ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija.

Tqala

Studji fuq it-tossicità tal-iżvilupp tossiku li saru fil-ġrieden u fil-fniek ma żvelaw l-ebda evidenza ta' xi hsara lill-fetu jew lill-firien tat-twelid ikkawżata minn etanercept. L-effetti ta' etanercept fuq l-eżiti tat-tqala ġew investigati f'żewġ studji ta' koorti ta' osservazzjoni. Rata oghla ta' difetti kbar mat-twelid kienet osservata fi studju ta' osservazzjoni wiehed li jqabbel it-tqaliet esposti għal etanercept ($n = 370$) matul l-ewwel trimestru, ma' tqaliet mhux esposti għal etanercept jew antagonisti oħrajn ta' TNF ($n = 164$) (proporzjon ta' probabbiltà aġġustat 2.4, 95% CI: 1.0-5.5). It-tipi ta' difetti kbar mat-twelid kienu konsistenti ma' dawk l-aktar komunement irrapportati fil-popolazzjoni ġenerali u l-ebda mudell partikolari ta' anormalitajiet ma kien identifikat. L-ebda tibdil fir-rata ta' abort spontanju, twelid ta' trabi mejta, jew malformazzjonijiet minuri ma ġie osservat. Fi studju ta' osservazzjoni ieħor b'reġistru ta' bosta pajjiżi li qabbel ir-riskju ta' eżiti avversi tat-tqala f'nisa esposti għal etanercept fl-ewwel 90 gurnata tat-tqala ($n = 425$) ma' dawk esposti għal prodotti mediċinali mhux bijoloġiċi ($n = 3,497$), ma ġie osservat l-ebda riskju akbar ta' malformazzjonijiet tat-twelid maġġuri (proporzjon ta' probabbiltà crude [OR] = 1.22, 95% CI: 0.79-1.90; OR aġġustat = 0.96, 95% CI: 0.58-1.60 wara aġġustament skont il-pajjiż, mard tal-omm, parità, età tal-omm u tipjip fil-bidu tat-tqala). Dan l-istudju ma wera wkoll l-ebda riskju akbar ta' malformazzjonijiet tat-twelid minuri, twelid qabel iż-żmien, twelid ta' trabi mejta, jew infezzjonijiet fl-ewwel sena ta' ħajja għal trabi li twieldu lil ommijiet esposti għal etanercept waqt it-tqala. Benepali għandu jintuża waqt it-tqala jekk hu ċar li hemm bżonn.

Etanercept jaqsam il-plaċenta u nstab fis-serum tat-trabi mwielda lil pazjenti nisa kkurati b'etanercept matul it-tqala. L-impatt kliniku ta' dan mhuwiex magħruf, madankollu, it-trabi jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' infezzjoni. B'mod ġenerali mhuwiex rakkomandat l-ġhoti ta' vaċċini ħajjin lil trabi qabel ma jkunu għaddew 16-il ġimgħa mill-aħħar doża ta' Benepali mogħtija lill-omm.

Treddigh

Wara l-ġhoti minn taħt il-ġilda f'firien li jkun qed ireddegħu, etanercept tneħħa fil-ħalib u nstab fis-serum tal-frieħ. Informazzjoni limitata mil-letteratura ppubblikata tindika li etanercept instab f'livelli baxxi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Etanercept jista' jiġi kkunsidrat għall-użu waqt it-treddigh wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Filwaqt li l-esponiment sistemiku fit-tarbija li qed tiġi mreddegħa huwa mistenni li jkun baxx minħabba li etanercept fil-maġġoranza tiegħu jiġi mkisser fil-passaġġ gastrointestinali, hija disponibbli *data* limitata rigward l-esponiment sistemiku fit-tarbija li qed tiġi mreddegħa. Għalhekk, l-ġhoti ta' vaċċini ħajjin (eż., BCG) lil tarbija li qed tiġi mreddegħa meta l-omm tkun qed tircievi etanercept jista' jiġi kkunsidrat 16-il ġimgħa wara t-twaqqif tat-treddigh (jew f'xi żmien qabel jekk il-livelli ta' etanercept fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jiġu osservati).

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif prekliniku dwar tossicità ta' etanercept qabel jew wara t-twelid, u l-effetti ta' etanercept fuq il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva ġenerali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

etanercept m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar avvenimenti avversi rappurtati b'mod komuni huma reazzjonijiet fis-sit fejn tingħata l-injezzjoni (bħal uġiġ, nefha, ħakk, ħmura u ħruġ ta' demm minn parti li kienet mtaqqba), infezzjonijiet (bħal infezzjonijiet fis-sistema respiratorja ta' fuq, bronkite, infezzjonijiet fil-bużzieqa

tal-awrina, ċistite, infezzjonijiet tal-ġilda), uġiġh ta' ras, reazzjonijiet allergiċi, formazzjoni ta' awtoantikorpi, ħakk, u deni.

Avvenimenti avversi serji kienu wkoll irrappurtati b'etanercept. Antagonisti ta' TNF, bħal etanercept, jaffettwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra l-infezzjoni u l-kanċer. Anqas minn wieħed minn kull 100 pazjent kkurati b'etanercept ġew affettwati minn infezzjonijiet serji. Rapporti inkludew infezzjonijiet fatali u ta' theddida għall-ħajja u sepsis. Diversi tumuri malinni kienu wkoll irrappurtati bl-użu ta' etanercept, inkluż kanċer tas-sider, tal-pulmun, tal-ġilda u glandoli limfatiċi (limfoma).

Reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u awtoimmuni kienu wkoll irrappurtati. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija u rapporti rari ħafna ta' anemija aplastika. Avvenimenti ta' mard li jneħhi l-majelin tas-sistema ċentrali u periferali ġew irrappurtati b'mod rari u rari ħafna, rispettivament, bl-użu ta' etanercept. Każijiet ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u vaskulite ġew irrappurtati b'mod rari.

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Il-lista li ġejja ta' avvenimenti avversi hi bbażata fuq esperjenza minn studji kliniċi u minn informazzjoni miġbura wara li l-prodott ħareġ fis-suq.

Fost il-Klassijiet tas-Sistema tal-Organ, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza (numru ta' pazjenti mistennija li jkollhom ir-reazzjoni) skont dawn il-kategoriji: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni ħafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Rari ħafna $< 1/10,000$	Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (inklużi infezzjoni fis-sistema respiratorja ta' fuq, bronkite, ċistite, infezzjoni tal-ġilda)*		Infezzjonijiet serji (inklużi pnemonja, ċellulite, artrite batterjali, sepsis u infezzjoni parasitika)*	Tuberkulożi, infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, protozoali, batterjali, mikobatterjali atipici, virali u Legionella)*		Riattivazzjoni tal-epatite B, listeria
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Kankrijiet tal-ġilda li mhumiex melanoma* (ara sezzjoni 4.4).	Melanoma malinna (ara sezzjoni 4.4), limfoma, lewkimja		Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (ara sezzjoni 4.4), sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Tromboċitopenija, anemija, lewkopenja, newtropenja	APanċitopenija*	Anemija aplastika*	Istijoċitożi ematofaġika (sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagu)*
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet allergiċi (ara Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda), formazzjoni	Vaskulite (inkluż vaskulite pożittiva tal-antikorpi ċitoplażmika antinewtrofilika)	Reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi serji (inklużi anġjoedema, bronkospazmu), sarkojdożi		Sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu*, aggravar tas-sintomi ta' dermatomijosite

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni hafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Rari hafna $< 1/10,000$	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
		ta' awtoantikorp [*]				
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħiħ ta' ras			Konvulżjonijiet Każijiet bit-telf tal-majelin tas-CNS li jissuġġerixxu sklerożi multipla jew kundizzjonijiet bit-telf tal-majelin lokalizzati bħal newrite ottika u majelite transversa (ara sezzjoni 4.4), każijiet ta' telf tal-majelin periferali, li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré, polineuropatija infjammatorja kronika bit-telf tal-majelin, polineuropatija bit-telf tal-majelin, u neuropatija multifokali tal-moviment (ara sezzjoni 4.4), konvulżjoni		
Disturbi fl-ġhajnejn			Uveite, sklerite			
Disturbi fil-qalb			Iggravar ta' insuffiċjenza kardijaka kongestiva (ara sezzjoni 4.4).	Bidu mill-ġdid ta' insuffiċjenza kardijaka kongestiva (ara sezzjoni 4.4)		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				Mard interstizjali tal-pulmun (li jinkludi pneumonite u fibrozi pulmonari)*		
Disturbi gastro-intestinali			Marda tal-musrana infjammatorja			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Żieda fl-enzimi tal-fwied*	Epatite awtoimmunitarja*		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna ≥ 1/10	Komuni ≥ 1/100 sa < 1/10	Mhux komuni ≥ 1/1,000 sa < 1/100	Rari ≥ 1/10,000 sa < 1/1,000	Rari hafna < 1/10,000	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Hakk, raxx	Angjoedema, psorjasi (li tinkludi bidu mill-ġdid jew aggravament ta' psorjasi, u psorjasi bil-ponot, primarjament fil-keffa tal-id u fil-qiegħ tas-saqajn), urtikarja, raxx, psorjasiformi	Sindrome ta' Stevens-Johnson, vaskulite tal-ġilda (li tinkludi vaskulite b'sensittività eċċessiva), eritema multiforme, Reazzjonijiet likenojdi	Nekrolisi epidermali tossika	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				Lupus erythematosus tal-ġilda, lupus erythematosus sotto-akut tal-ġilda, sindrome simili għal-lupus		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka				Glomerulonefrite		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit fejn tingħata l-injezzjoni (inkluż ħruġ ta' demm, tbengil, eritema, hakk, uġiġħ, nefha)*	Deni				

*ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula, hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Mija u disgħa u għoxrin (129) tumuri malinni godda ta' diversi tipi kienu osservati f'4,114-il pazjent b'artrite rewmatojde kkurati b'etanercept fi provi kliniċi għal madwar bejn wieħed u ieħor 6 snin, li kienu jinkludu 231 pazjent ikkurati b'etanercept flimkien ma' methotrexate fl-istudju b'kontroll attiv li dam sentejn. Ir-rati u l-inċidenzi osservati f'dawn il-provi kliniċi kienu simili għal dawk mistennija fil-popolazzjoni studjata. Total ta' 2 tumuri malinni kienu rrapportati fi studji kliniċi li damu bejn wieħed u ieħor sentejn li involvew 240 pazjenti b'artrite psorjatika kkurati b'etanercept. Fi studji kliniċi magħmula għal aktar minn sentejn bi 351 pazjent b'ankylosing spondylitis, 6 tumuri malinni kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'etanercept. Fi grupp ta' 2,711-il pazjent bi psorjasi tal-plakka kkurati b'etanercept fi studji double-blind u open-label ta' sa 2.5 snin, 30 malinni u 43 kanċer tal-ġilda li mhux melanoma kienu rrapportati.

Fi grupp ta' 7,416-il pazjent ikkurati b'etanercept fi provi kliniċi li kellhom artrite rewmatojde, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis u psorjasi, 18-il limfoma kienu rrapportati.

Kienu rċevuti wkoll rapporti ta' diversi tumuri malinni (inklużi karċinomi tas-sider u tal-pulmun u limfoma) fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Imqabbla mal-placebo, pazjenti b'mard reumatiku kkurati b'etanercept kellhom inċidenza b'mod sinifikanti aktar għolja ta' reazzjonijiet fis-siti tal-injezzjoni (36% vs. 9%). Reazzjonijiet fis-siti tal-injezzjoni ġeneralment tfaċċaw fl-ewwel xahar. Iż-żmien medju ta' kemm damet ir-reazzjoni kien ta' bejn wiehded u iehor minn 3 sa 5 ijiem. L-ebda kura ma ngħatat għall-maġġoranza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, fil-gruppi tal-kura b'etanercept, u l-maġġoranza tal-pazjenti li ngħataw il-kura użaw preparazzjonijiet topiċi bħal kortikosteroidi jew anti-istamini li jittieħdu mill-ħalq. Flimkien ma' dan, xi ftit pazjenti żviluppaw mill-ġdid reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kkaratterizzati minn reazzjoni tal-ġilda fis-sit l-aktar riċenti tal-injezzjoni flimkien mad-dehra simultanja ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjonijiet f'siti tal-injezzjoni ta' qabel. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu temporanji, u bil-kura ma reġgħux dehru.

Fi provi kkontrollati f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka, bejn wiehded u iehor 13.6% tal-pazjenti kkurati b'etanercept żviluppaw reazzjonijiet fis-siti tal-injezzjoni meta mqabbla ma' 3.4% tal-pazjenti kkurati bil-placebo waqt l-ewwel 12-il ġimgħa tal-kura.

Infezzjonijiet serji

Fi studji kkontrollati bil-placebo, l-ebda zieda ta' inċidenza ta' infezzjonijiet serji (fatali, ta' theddid għall-ħajja, jew li kien hemm il-bżonn li jiddaħhlu l-isptar jew jingħataw injezzjonijiet ta' antibijotiċi ġol-vini għalihom) ma ġiet osservata. Infezzjonijiet serji seħħew f'6.3% tal-pazjenti b'artrite reumatojde kkurati b'etanercept sa 48 xahar. Dawn kienu jinkludu axxess (f'partijiet differenti), batteremija, bronkite, bursite, ċellulite, koleċistite, dijarea, divertikulite, endokardite (issuspettata), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulċera fir-riglejn, infezzjoni fil-ħalq, osteomajelite, otitis, peritonite, pnemonja, pajelonefrite, sepsis, artrite settika, sinusite, infezzjoni tal-ġilda, ulċera tal-ġilda, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, vaskulite, u infezzjoni fil-feriti. Fi studju ta' sentejn ikkontrollat attivament fejn il-pazjenti kienu kkurati jew b'etanercept waħdu, jew b'methotrexate waħdu jew b'etanercept flimkien ma' methotrexate, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet simili fost il-gruppi li ġew ikkurati. Madankollu ma jistax jiġi eskluż li l-ġhoti ta' etanercept flimkien ma' methotrexate jista' jżid ir-rata ta' infezzjonijiet.

Ma kien hemm ebda differenzi fir-rata ta' infezzjoni fost il-pazjenti kkurati b'etanercept u daww ikkurati bil-placebo għal psorjasi tal-plakka fi provi kkontrolli bil-placebo li damu sa 24 ġimgħa. Infezzjonijiet serji li seħħew f'pazjenti kkurati b'etanercept, kienu jinkludu ċellulite, gastroenterite, pnemonja, koleċistite, osteomajelite, gastrite, appendiċite, faxxite *Streptokokkali*, mijosite, xokk settiku, divertikulite u axxess. Fil-provi double-blind u open-label fuq pazjenti b'artrite psorjatika, pazjent wiehded irrapporta infezzjoni serja (pnemonja).

Infezzjonijiet serji u fatali kienu rappurtati wara li etanercept beda jintuża; patoġeni rappurtati jinkludu batterji, mikobatterji (inkuż it-tuberkolożi), viruses u fungi. Xi wħud ġraw fi ftit ġimgħat wara li bdiet il-kura b'etanercept f'pazjenti li kellhom ukoll mard iehor (eż. dijabete, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, passat ta' infezzjonijiet attivi jew kroniċi) flimkien mal-artrite reumatojde tagħhom (ara sezzjoni 4.4). Il-kura b'Benepali tista' żżid il-mortalità f'pazjenti li diġà jkollhom is-sepsis.

Infezzjonijiet opportunistiċi kienu rappurtati b'rabta ma' etanercept, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, parasiċi (inkluż protozoali), virali (inkluż herpes zoster), batterjali (li jinkludu *Listeria* u *Legionella*), u infezzjonijiet mikobatterjali atipiċi. F'sett ta' dejta miġbura ta' provi kliniċi, l-inċidenza totali ta' infezzjonijiet opportunistiċi kienet ta' 0.09% għal 15,402 persuna li riċew etanercept. Ir-rata aġġustata għall-esponiment kienet ta' 0.06 avvenimenti kull 100 sena ta' ħajja tal-pazjenti. Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, madwar nofs ir-rapporti kollha ta' każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi madwar id-dinja kienu infezzjonijiet fungali invażivi. L-iktar infezzjonijiet fungali invażivi li kienu rappurtati b'mod komuni kienu jinkludu *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, u *Histoplasma*. Infezzjonijiet fungali invażivi ammontaw għal aktar min-nofs tal-fatalitajiet fost pazjenti li żviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi. Il-maġġoranza tar-rapporti b'riżultat fatali kienu f'pazjenti bi pnemonja *Pneumocystis*, infezzjonijiet fungali sistemiċi mhux speċifiċi, u aspergillosi (ara sezzjoni 4.4).

Awtoantikorpi

F'diversi timepoints, pazjenti adulti ttehdulhom kampjuni tas-serum biex jiġu ttestjati għall-antikorpi. Mill-pazjenti bl-artrite rewmatojde, evalwati għal antikorpi kontra n-nukleju (ANA), il-perċentwali ta' pazjenti li żviluppaw ANA ($\geq 1:40$) ġdid u pożittiv, kien oġġla f'pazjenti kkurati b'etanercept (11%) milli minn pazjenti li kienu kkurati bil-plaċebo (5%). Il-perċentwali ta' pazjenti li żviluppaw antikorpi godda u pożittivi tat-tip DNA anti-double stranded kien ukoll oġġla b'assagġ radjo-immunologiku (15% tal-pazjenti kkurati b'etanercept imqabbel ma' 4% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo) u minn assagġ bi *Crithidia luciliae* (3% tal-pazjenti kkurati b'etanercept imqabbel mal-ebda pazjent ikkurat bil-plaċebo). Il-proporzjon tal-pazjenti kkurati b'etanercept li żviluppaw antikorpi tat-tip anti-kardjolipin kellhom l-istess żieda meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo. L-impatt tal-kura fit-tul b'etanercept fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmunitarju mhux magħruf.

Kien hemm rapporti rari ta' pazjenti, inklużi wkoll ta' pazjenti b'fattur pożittiv rewmatojde, li żviluppaw awtoantikorpi ohra flimkien ma' sindrome bħal tal-lupus jew raxx li huma kompatibbli ma' lupus tal-ġilda sottoakut jew discoid lupus bi preżentazzjoni klinika u bijopsija.

Panċitopenija u anemija aplastika

Wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti ta' panċitopenija u anemija aplastika, li x'uhud minnhom spiċċaw biex kienu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Mard interstizjali tal-pulmun

Fi provi kliniċi kkontrollati ta' etanercept fl-indikazzjonijiet kollha, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' mard interstizjali tal-pulmun f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept mingħajr methotrexate konkomitanti kienet ta' 0.06 % (frekwenza rari). Fil-provi kliniċi kkontrollati li ppermettaw kura konkomitanti b'etanercept u methotrexate, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' mard interstizjali tal-pulmun kienet ta' 0.47 % (frekwenza mhux komuni). Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' mard interstizjali tal-pulmun (li jinkludi pnemonite u fibrozi pulmonari), li x'uhud minnu kellu riżultati fatali.

Il-kura fl-istess hin ma' anakinra

Fi studji fejn pazjenti adulti kkurati b'etanercept fl-istess waqt li kienet għaddejja l-kura b'anakinra, ġie osservat li kien hemm rata oġġla ta' infezzjonijiet serji meta mqabbla mal-użu ta' etanercept waħdu, u 2% tal-pazjenti (3/139) żviluppaw newtopenija (għadd assolut tan-newtrofili $< 1,000/\text{mm}^3$). Waqt li pazjent wieħed kien newtopeniku, dan żviluppa ċellulite li fieqet wara l-kura fi sptar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Żieda fl-enżimi tal-fwied

Fil-perjodi double-blind ta' provi kliniċi kkontrollati ta' etanercept fl-indikazzjonijiet kollha, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' avvenimenti avversi ta' żieda fl-enżimi tal-fwied f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept mingħajr methotrexate fl-istess hin kienet ta' 0.54 % (frekwenza mhux komuni). Fil-perjodi double-blind ta' provi kliniċi kkontrollati li ppermettew kura fl-istess hin b'etanercept u b'methotrexate, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' avvenimenti avversi ta' żieda fl-enżimi tal-fwied kienet ta' 4.18 % (frekwenza komuni).

Epatite awtoimmunitarja

Fi provi kliniċi kkontrollati ta' etanercept fl-indikazzjonijiet kollha, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' epatite awtoimmunitarja f'pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept mingħajr methotrexate konkomitanti kienet ta' 0.02 % (frekwenza rari). Fil-provi kliniċi kkontrollati li ppermettaw kura konkomitanti b'etanercept u methotrexate, il-frekwenza (il-proporzjon ta' inċidenza) ta' epatite awtoimmunitarja kienet ta' 0.24 % (frekwenza mhux komuni).

Popolazzjoni pedjatrika

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti pedjatriċi bl-artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Ġeneralment, l-avvenimenti avversi f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh kienu ta'

frekwenza u tip simili bħal dawk li dehru f'pazjenti adulti. Id-differenza minn dawk fl-adulti u l-konsiderazzjonijiet speċjali huma diskussi fil-paragrafi li ġejjin.

It-tipi ta' infezzjonijiet murija fi provi kliniċi f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh li għandhom bejn sentejn u 18-il sena kienu ġeneralment minn ħfief sa moderati u konsistenti ma' dawk li komunament jidhru fil-popolazzjonijiet pedjatriċi outpatient. Kienu rrapportati diversi avvenimenti avversi inklużi l-ġidri r-riħ b'sinjali u sintomi ta' meningite asettika li kienu mfejqa mingħajr sintomi wara l-marda (ara wkoll sezzjoni 4.4.), appendiċite, gastroenterite, depressjoni/disturb tal-personalità, ulċera fil-ġilda, esofagite/gastrite, xokk settiku minn streptokokku tat-tip A, dijabete mellitus ta' tip I, u infezzjoni fit-tessut l-artab u fil-ferita wara l-operazzjoni.

Fi studju fi tfal b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh li għandhom minn 4 sa 17-il sena, 43 mid-69 (62%) tat-tfal li kienu fuq il-kura b'etanercept kellhom infezzjoni matul it-3 xhur tal-istudju (l-ewwel parti open-label), u l-frekwenza u s-severità tal-infezzjoni kienu simili fi 58 pazjent li spiċċaw it-12-il xahar ta' terapija open-label ta' estensjoni. It-tipi u l-proporzjon ta' avvenimenti avversi f'pazjenti bl-artrite idjopatika taż-żgħażaġh kienu simili għal dawk li nstabu fil-provi b'etanercept f'pazjenti adulti bl-artrite rewmatojde, u li l-magġoranza tagħhom kienu ħfief. Diversi avvenimenti avversi kienu rrapportati aktar ta' spiss fil-każ ta' 69 pazjent bl-artrite idjopatika taż-żgħażaġh li ħadu etanercept għal 3 xhur, imqabbla mat-349 pazjent adult b'artrite rewmatojde. Dawn jinkludu wġiġh ta' ras (19% tal-pazjenti, 1.7 avvenimenti kull pazjent kull sena), dardir (9%, 1.0 avveniment kull pazjent kull sena), uġiġh addominali (19%, 0.74 ta' avveniment kull pazjent kull sena), u rimettar (13%, 0.74 ta' avveniment kull pazjent kull sena).

Kien hemm 4 rapporti tas-sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu fi provi kliniċi dwar l-artrite idjopatika taż-żgħażaġh.

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka

Fi studju li dam 48 ġimġha li sar fuq 211-il tifel u tifla ta' bejn l-4 u s-17-il sena li kellhom psorjasi pedjatrika tal-plakka, l-avvenimenti avversi rrapportati kienu simili għal dawk li kienu osservati fi studji li saru fil-passat fuq adulti bi psorjasi tal-plakka.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda tossiċitajiet li jillimitaw id-doża ma kienu osservati waqt studji kliniċi ta' pazjenti bl-artrite rewmatojde. L-oġhla livell ta' doża evalwata kienet id-doża loading mogħtija fil-vina ta' 32 mg/m², li warajha ngħataw doži taħt il-ġilda ta' 16 mg/m² darbtejn f'ġimġha. Pazjent wieħed bl-artrite rewmatojde li bi żball ta doża lilu nnifsu taħt il-ġilda doża ta' 62 mg etanercept darbtejn f'ġimġha għal tliet ġimġhat, ma kellu l-ebda effetti mhux mixtieqa. M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal etanercept.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Inibituri alpha tal-Fattur tan-Nekrozi tat-Tumur (TNF- α), Kodiċi ATC: L04AB01

Benepali hu prodott mediċinali bijologiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Il-fattur nekrotiku tat-tumur (TNF) hu cytokine dominanti fil-proċess infjammatorju tal-artrite rewmatojde. Livelli oghla ta' TNF jinsabu wkoll fis-sinovjum u plakki psorjatiċi ta' pazjenti bl-artrite psorjatika u fis-serum u tessuti sinovjali ta' pazjenti b'ankylosing spondylitis. Fil-psorjasi tal-plakka, infiltrazzjoni minn ċelluli infjammatorji inklużi ċ-ċelluli-T, twassal għal żieda fil-livelli tat-TNF f'leżjonijiet psorjatiċi meta mqabblin mal-livelli fil-ġilda mhux involuta. Etanercept hu impeditur kompetittiv tat-TNF li jehel mar-riċetturi fuq is-superfiċje taċ-ċelluli u b'hekk jimpedixxi l-attività bijoloġika tat-TNF. TNF u lymphotoxin huma cytokines pro-infjammatorji li jehlu ma' żewġ tipi differenti ta' riċetturi fuq is-superfiċje taċ-ċelluli: ir-riċetturi tal-fattur nekrotiku tat-tumuri (TNFRs) ta' 55-kilodalton (p55) u 75-kilodalton (p75). Iż-żewġ TNFRs jinsabu b'mod naturali fis-sura li tehel mal-membrani u s-sura li tinhall. Hu maħsub li t-TNFRs li jinhallu jirregolaw l-attività bijoloġika tat-TNF.

TNF u lymphotoxin jeżistu l-aktar bħala homotrimers, bl-attività bijoloġika tagħhom li hi dipendenti fuq cross-linking ma' TNFRs fuq is-superfiċje taċ-ċelluli. Riċetturi dimeriċi li jinhallu bħal etanercept għandhom affinità oghla għal TNF milli minn riċetturi monomeriċi u huma impedituri kompetittivi ta' TNF li jehel mar-riċetturi taċ-ċelluli hafna aktar qawwijin. Barra minn hekk, l-użu ta' immunoglobina tar-regjun Fc bħala element tal-fużjoni fil-konstruzzjoni ta' riċettur dimeriku jirriżulta f'half-life itwal fis-serum.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Hafna mill-patoloġija tal-ġogi fl-artrite rewmatojde u fl-immobilità tal-ankylosing spondylitis u patoloġija tal-ġilda fi psorjasi tal-plakka hi medjata minn molekuli pro-infjammatorji li huma magħqudin flimkien go network ikkontrollat mit-TNF. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' etanercept hu maħsub li hu ta' impedizzjoni kompetittiva tat-TNF li jehel mas-superfiċje taċ-ċelluli TNFR, u ma jippermettix ir-risponsi ċellulari medjati ta' TNF billi jġib it-TNF bijoloġikalment inattiv. Etanercept jista' wkoll jimmodula r-risponsi bijoloġiċi kkontrollati b'molekuli addizzjonali downstream (eż. cytokines, molekuli tal-adeżjoni jew proteinases) li huma kkaġunati jew irregolati mit-TNF.

Effikaċja klinika u sigurtà

Din is-sezzjoni fiha tagħrif mehud minn erba' studji randomised u kkontrollati f'adulti b'artrite rewmatojde, studju wiehed f'adulti b'artrite psorjatika, studju wiehed f'adulti b'ankylosing spondylitis, żewġ studji f'adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika, erba' studji f'adulti bi psorjasi tal-plakka, tliet studji dwar artrite idjopatika taż-żgħażaġh u studju wiehed fuq pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Pazjenti adulti b'artrite rewmatojde

L-effikaċja ta' etanercept kienet evalwata fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo. L-istudju evalwa 234 pazjent adult li kellhom artrite rewmatojde attiva, u li fihom minn tal-inqas ma ħadmitx medicina wahda, iżda mhux aktar minn erba' mediċini anti-rewmatici li jimmodifikaw il-marda (DMARDs). Dożi ta' 10 mg jew 25 mg ta' etanercept jew placebo ngħataw taht il-ġilda darbtejn f'gimgha għal sitt xhur konsekuttivi. Ir-riżultat ta' dan l-istudju kkontrollat wera titjib perċentwali fl-artrite rewmatojde meta ntużaw il-kriterji tar-rispons tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR).

Ir-risponsi tal-ACR 20 u 50 kienu oghla f'pazjenti li ġew ikkurati b'etanercept għal 3 xhur u 6 xhur milli minn f'pazjenti kkurati bil-placebo (ACR 20: etanercept 62% u 59%, placebo 23% u 11% wara 3 u 6 xhur rispettivament; ACR 50: etanercept 41% u 40%, placebo 8% u 5% wara 3 u 6 xhur rispettivament; $p < 0.01$ etanercept vs. placebo f'kull punt taż-żmien għar-risponsi ta' ACR 20 kif ukoll ACR 50).

Bejn wiehed u ieħor 15% ta' dawg li ħadu etanercept kisbu rispons ta' ACR 70 wara 3 u 6 xhur meta mqabbla ma' inqas minn 5% ta' dawg li ngħataw il-placebo. Fost il-pazjenti li ħadu etanercept, ir-risponsi kliniċi ġeneralment deħru wara gimgha jew tnejn li kienet bdiet it-terapija u kważi dejjem seħħew sa 3 xhur. Kien osservat rispons għad-doża; riżultati b'10 mg kienu fin-nofs bejn il-placebo u

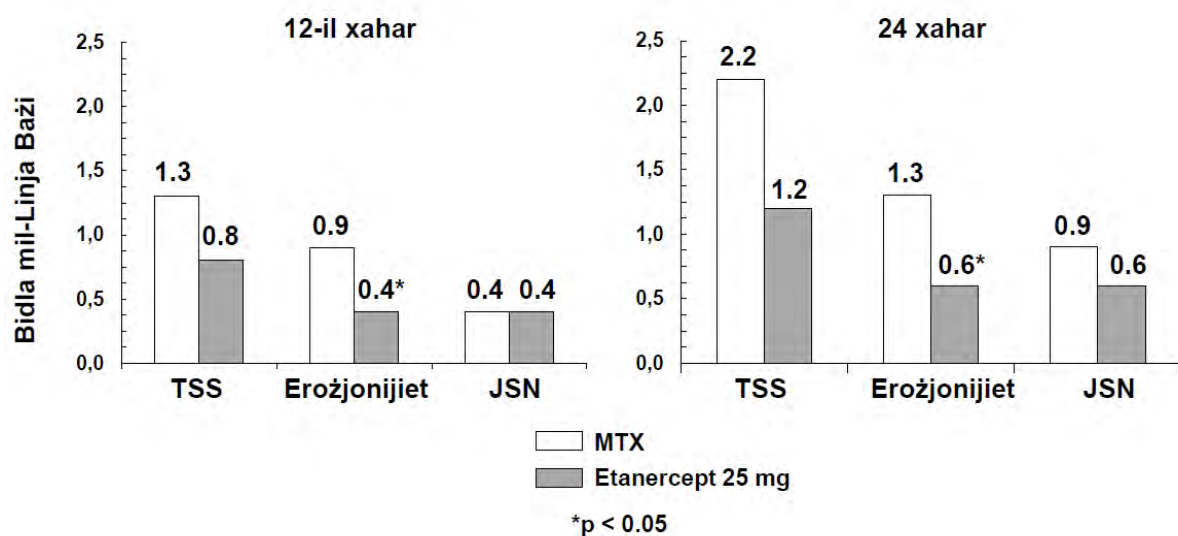
25 mg. Etanercept kien b'mod sinifikanti ahjar mill-placebo fil-komponenti kollha tal-kriterji ACR kif ukoll ta' miżuri oħra tal-attività fil-marda tal-artrite rewmatojde, li mhumieks inkluzi fil-kriterji tar-rispons tal-ACR, bhalma hi ebusija ta' filghodu. Waqt l-istudju ngħata kwestjonarju jismu "Kwestjonarju għall-Evalwazzjoni tas-Sahħa (HAQ)", li inkluda diżabbiltà, vitalità, saħħa mentali, kundizzjoni tas-saħħa ġenerali, u sotto-dominji ta' saħħa relatati mal-artrite. Is-sotto-dominji tal-HAQ f'pazjenti kkurati b'etanercept kienu mtejbja meta mqabbla mal-kontrolli wara 3 jew 6 xhur.

Wara t-twaqqif tal-kura b'etanercept, is-sintomi tal-artrite ġeneralment reġġu tfaċċaw fi żmien xahar. Meta reġġet inbdiet il-kura b'etanercept wara li twaqqfet sa 24 xahar, dan irriżulta fl-istess qawwa ta' risponsi bħal dawk tal-pazjenti li komplew jiehdu etanercept mingħajr interruzzjoni tat-terapija, ibbażat fuq ir-riżultati ta' studji open-label. Kienu osservati risponsi fit-tul sa 10 snin fl-istudji open-label ta' kura tal-estensjoni meta l-pazjenti ħadu etanercept mingħajr interruzzjoni.

L-effikaċja ta' etanercept tqabblat ma' methotrexate fi studju randomised, ikkontrollat attivament b'evalwazzjonijiet radjografiki blinded bħala endpoint primarju fi 632 pazjent adult bl-artrite rewmatojde attiva (għal < 3 snin) u li qatt ma kienu ħadu kura b'methotrexate. Dożi ta' 10 mg u 25 mg ingħataw taħt il-ġilda (SC) darbtejn f'gimgha sa 24 xahar. Id-dożi ta' methotrexate ždiedu minn 7.5 mg/ gimgha għall-massimu ta' 20 mg/gimgha fl-ewwel 8 gimghat tal-istudju u komplew sa 24 xahar. Titjib kliniku li jinkludi l-bidu tal-azzjoni fl-ewwel gimghatejn b'etanercept 25 mg kien simili għal dak li nkiseb fl-istudji ta' qabel, u nżamm sa 24 xahar. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom diżabbiltà moderata, b'punteġġi medji ta' HAQ ta' 1.4 sa 1.5. Il-kura b'etanercept 25 mg rriżultat f'titjib sostanzjali wara 12-il xahar, b'bejn wieħed u ieħor 44% tal-pazjenti jiksibu punteġġ normali tal-HAQ (inqas minn 0.5). Dan il-benefiċċju nżamm fit-Tieni sena ta' dan l-istudju.

F'dan l-istudju, hsarat strutturali fil-ġogi kienu evalwati radjografikament u espressi bħala bidla fil-*Total Sharp Score* (TSS) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tal-erożjoni u l-punteġġ tad-tidjiq fl-ispażju ta' bejn il-ġogi *Joint Space Narrowing* (JSN). Qari mir-radjografiji tal-idejn/tal-polziji u tas-saqajn ittiedu fil-linja bażi u wara 6, 12 u 24 xahar. Id-doża ta' etanercept ta' 10 mg kellha inqas effett b'mod konsistenti fuq il-hsara strutturali milli mid-doża ta' 25 mg. Id-doża ta' etanercept ta' 25 mg kienet b'mod sinifikanti superjuri għal methotrexate għall-punteġġi tal-erożjoni kemm wara 12 kif ukoll wara 24 xahar. Id-differenzi fit-TSS u JSN ma kinux statistikament sinifikanti bejn methotrexate u etanercept 25 mg. Ir-riżultati jidhru fil-figuri t'hawn taħt.

Progressjoni radjografika: paragon ta' etanercept vs. methotrexate f'pazjenti b'RA b'tul ta' < 3 snin



Fi studju ieħor ikkontrollat attivament, double-blind u randomised, l-effikaċja klinika, is-sigurtà, u l-progressjoni radjografika f'pazjenti b'RA kkurati b'etanercept wahdu (25 mg darbtejn f'gimgha) b'methotrexate wahdu (7.5 sa 20 mg fil-gimgha, b'doża medjana ta' 20 mg), u etanercept mibdi flimkien ma' methotrexate ġew imqabbla f'682 pazjent adult b'artrite rewmatojde attiva li kien ilha

bejn 6 xhur u 20 sena (medjan ta' 5 snin) li kellhom rispons inqas minn sodisfaċenti għal tal-anqas waħda mill-medicina anti-rewmatojde li timmodifika l-marda (DMARD), minbarra methotrexate.

Il-pazjenti fil-grupp ta' etanercept flimkien mal-grupp tat-terapija b'methotrexate kellhom risponsi b'mod sinifikanti aktar għolja ta' ACR 20, ACR 50, ACR 70 u titjib fil-punteġġ tad-DAS u HAQ kemm wara 24 kif ukoll 52 ġimgħa milli minn pazjenti li kienu fil-gruppi tat-terapija b'medicina waħda (ir-rizultati jidhru fit-tabella t'hawn taħt). Vantaġġi sinifikanti għal etanercept flimkien ma' methotrexate imqabblin mal-monoterapija b'etanercept u monoterapija b'methotrexate kienu osservati wkoll wara 24 xahar.

Rizultati tal-effikaċja klinika wara 12-il xahar: paragon ta' etanercept vs. methotrexate vs. etanercept flimkien ma' methotrexate f'pazjenti b'RA b'tul ta' bejn 6 xhur sa 20 sena

Punt ahhari		Methotrexate (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Methotrexate (n = 231)
Risponsi ACR^a	ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% ^{†, Φ}
DAS	(Punteġġ ^b) fil-Linja bażi	5.5	5.7	5.5
	(Punteġġ ^b) f'Ġimgħa 52 ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†, Φ}
	Tnaqqis fil-mard ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Linja bażi	1.7	1.7	1.8
	ġimgħa 52	1.1	1.0	0.8 ^{†, Φ}

^a Pazjenti fl-istudju li ma komplewx 12-il xahar kienu kkunsidrati li ma rrispondewx.

^b Il-valuri għal Disease Activity Score (DAS) huma medji.

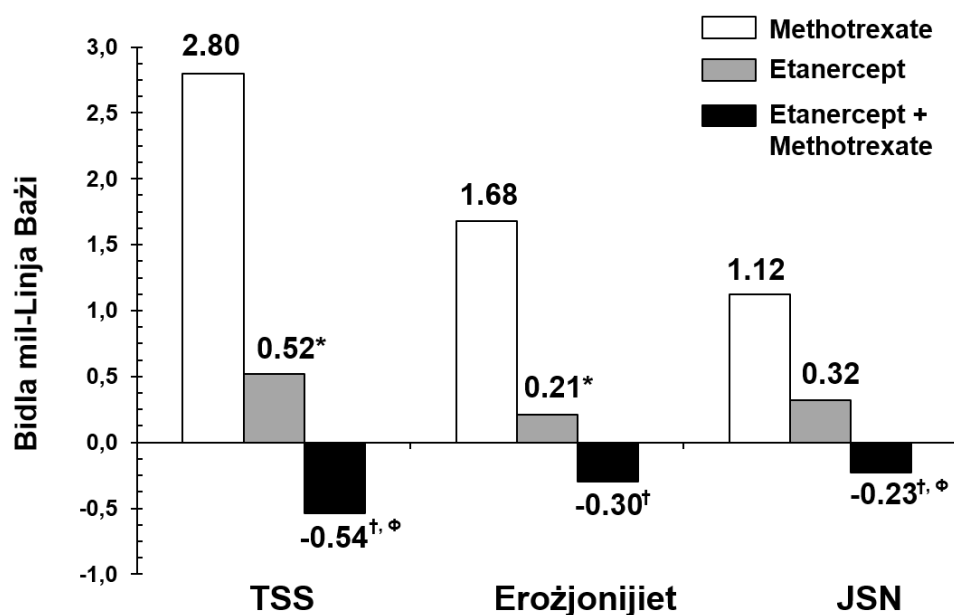
^c Tnaqqis fil-mard hu definita bħala DAS < 1.6

Paragon f'pari tal-valuri p: [†] = p < 0.05 għal etanercept + methotrexate vs. methotrexate u

Φ = p < 0.05 għall-paraguni ta' etanercept + methotrexate vs. etanercept.

Il-progressjoni radjografika wara 12-il xahar kienet b'mod sinifikanti inqas fil-grupp ta' etanercept milli fil-grupp ta' methotrexate, filwaqt li meta ttiehdu flimkien id-dewmien fil-progressjoni radjografika kienet b'mod sinifikanti aħjar milli meta l-medicini ttiehdu waħidhom (ara t-tabella t'hawn taħt).

Progressjoni radjografika: paragon ta' etanercept vs. methotrexate vs. etanercept flimkien ma' methotrexate f'pazjenti b'RA b'tul ta' bejn 6 xhur sa 20 sena (riżultati wara 12-il xahar)



Paragon f'pari tal-valuri p: * = $p < 0.05$ għall-paragon ta' etanercept vs. methotrexate, [†] = $p < 0.05$ għall-paraguni ta' etanercept + methotrexate vs. methotrexate u Φ = $p < 0.05$ għall-paraguni ta' etanercept + methotrexate vs. etanercept.

Vantaġġi sinifikanti għal etanercept flimkien ma' methotrexate imqabblin mal-monoterapija b'etanercept u monoterapija b'methotrexate kienu osservati wkoll wara 24 xahar. Bl-istess mod, il-vantaġġi sinifikanti għall-monoterapija b'etanercept imqabbla mal-monoterapija b'methotrexate kienu osservati wkoll wara 24 xahar.

F'analizi li fiha l-pazjenti kollha li harġu mill-istudju għal kwalunkwe raġuni kienu kkunsidrati li għamlu progress, il-perċentwali ta' pazjenti minghajr progressjoni (bidla fit-TSS ta' ≤ 0.5) wara 24 xahar kienet oghla fil-grupp li ngħata etanercept flimkien ma' methotrexate meta mqabbel mal-gruppi li hadu etanercept waħdu u methotrexate waħdu (62%, 50%, u 36%, rispettivament; $p < 0.05$). Id-differenza bejn etanercept waħdu u methotrexate waħdu kienet ukoll sinifikattiva ($p < 0.05$). Fost il-pazjenti li temmew l-24 xahar kollha ta' terapija fl-istudju, ir-rati fejn ma sar l-ebda progress kienu ta' 78%, 70%, u 61%, rispettivament.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' 50 mg etanercept (żewġ injezzjonijiet 25 mg taht il-gilda) mogħtija darba fil-ġimgħa kienu evalwati fi sħarriġ double-blind, ikkontrollat bil-placebo fuq 420 pazjent b'RA attiva. F'dan l-istudju, 53 pazjent ingħataw il-placebo, 214-il pazjent ingħataw 50 mg ta' etanercept darba fil-ġimgħa u 153 pazjent ingħataw 25 mg etanercept darbtejn fil-ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà u l-effikaċja taż-żewġ korsijiet tal-kura b'etanercept kienu komparabbli f'ġimgħa 8 fl-effett tagħhom fuq is-sinjali u s-sintomi ta' RA; id-dejta f'ġimgħa 16 ma wrietx komparabilità (non-inferjorità) bejn iż-żewġ korsijiet. Instab li doża waħda ta' injezzjoni ta' 50 mg/mL etanercept kienet bijoekwivalenti għal żewġ injezzjonijiet f'daqqa ta' 25 mg/mL.

Pazjenti adulti b'artrite psorjatika

L-effikaċja ta' etanercept kienet evalwata f'205 pazjenti li kellhom artrite psorjatika fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo. Il-pazjenti kellhom bejn 18 u 70 sena u kellhom artrite psorjatika attiva (≥ 3 ġogi minfuhin u ≥ 3 ġogi sensitivi) f'mill-anqas waħda minn dawn il-forom: (1) involviment distali interfalangejali (DIP); (2) artrite poliartikulari (nuqqas ta' noduli reumatoidi u l-preżenza ta' psorjasi); (3) artrite mutilans; (4) artrite psorjatika asimmetrika; jew (5) ankilozi li tixbah lill-ispondilite. Il-pazjenti kellhom ukoll psorjasi tal-plakka b'gerħa li tikkwalifika għat-targit ta' dijametru ta' ≥ 2 cm.

Il-pazjenti kienu kkurati qabel b'NSAIDs (86%), DMARDs (80%), u kortikosterojdi (24%). Pazjenti li kienu fuq it-terapija b'methotrexate (stabbli għal $\geq$ xahrejn) setgħu jkomplu fuq doża stabbli ta' ≤ 25 mg/fil-ġimgħa ta' methotrexate. Doži ta' 25 mg ta' etanercept (ibbażati fuq tagħrif minn studju fuq id-doži mill-pazjenti b'artrite rewmatojde) jew placebo, ingħataw taħt il-ġilda darbtejn f'ġimgħa għal sitt xhur. Fi tmiem tal-istudju double-blind, il-pazjenti setgħu jidhlu fi studju fit-tul tat-tip open-label extension, għal tul ta' żmien sa sentejn.

Ir-risponsi kliniċi kienu espressi f'perċentwali tal-pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70, u f'perċentwali ta' titjib fil-Kriterji tar-Rispons tal-Artrite Psorjatika (PsARC). Ir-riżultati jidhru fil-qosor fit-tabella t'hawn taħt:

Risponsi ta' pazjenti b'artrite psorjatika fi prova kkontrollata bil-placebo

Rispons ta' artrite psorjatika		Perċentwali ta' pazjenti	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	It-tielet xahar	15	59 ^b
	Is-sitt xahar	13	50 ^b
ACR 50	It-tielet xahar	4	38 ^b
	Is-sitt xahar	4	37 ^b
ACR 70	It-tielet xahar	0	11 ^b
	Is-sitt xahar	1	9 ^c
PsARC	It-tielet xahar	31	72 ^b
	Is-sitt xahar	23	70 ^b

^a 25 mg ta' etanercept taħt il-ġilda darbtejn f'ġimgħa

^b $p < 0.001$, etanercept vs. placebo

^c $p < 0.01$, etanercept vs. placebo

Fost il-pazjenti b'artrite psorjatika li reivew etanercept, ir-risponsi kliniċi kienu apparenti fiż-żmien tal-ewwel viżta (4 ġimgħat) u nżammu matul is-6 xhur tat-terapija. Etanercept kien b'mod sinifikanti aħjar mill-placebo meta tkejjlet l-attività tal-marda ($p < 0.001$), u r-risponsi kienu simili bi jew mingħajr it-terapija fl-istess hin b'methotrexate. Il-kwalità tal-ħajja f'pazjenti b'artrite psorjatika kienet evalwata f'kull punt ta' żmien bl-użu tal-indiċi tad-diżabilità tal-HAQ. Il-puntegġ tal-indiċi tad-diżabilità kien b'mod sinifikanti aħjar f'kull punt ta' żmien f'pazjenti bl-artrite psorjatika kkurati b'etanercept, meta mqabbel mal-placebo ($p < 0.001$).

Il-bidliet radjografiki kienu evalwati fl-istudju dwar l-artrite psorjatika. Radjografiji tal-idejn u l-polzjiet inkisbu fil-linja bażi u wara 6, 12, u 24 xahar. It-TSS modifikat wara 12-il xahar hu ppreżentat fit-tabella ta' hawn taħt. F'analizi li fiha l-pazjenti kollha li ħarġu mill-istudju għal xi raġuni kienu kkunsidrati li kellhom progress, il-perċentwali ta' pazjenti mingħajr progressjoni (bidla fit-TSS ta' ≤ 0.5) wara 12-il xahar kien oghla fil-grupp ta' etanercept meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (73% vs. 47%, rispettivament, $p \leq 0.001$). L-effett ta' etanercept fuq il-progressjoni radjografika nżamm f'pazjenti li komplew bil-kura matul it-tieni sena. It-tnaqqis tal-ħsara periferali tal-ġogi kien osservat f'pazjenti b'involvement simmetriku poliartikulari tal-ġogi.

Il-medja (SE) tal-bidla annwalizzata mil-linja bażi b'puntegġ totali sharp

Hin	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Xahar 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standard error

^a $p = 0.0001$

Il-kura b'etanercept irriżultat fit-titjib tal-funzjoni fiżika matul il-perjodu double-blind, u dan il-benefiċċju nżamm matul l-esponiment fit-tul sa sentejn.

M'hemmx biżżejjed evidenza tal-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti li kellhom artropatiji psorjatiċi bhall-ankylosing spondylitis u artrite mutilans minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti li kienu studjati.

Ma sar l-ebda studju fejn intuża l-kors ta' doži ta' 50 mg darba fil-ġimgħa f'pazjenti b'artrite psorjatika. L-evidenza ta' effikaċja għall-kors ta' dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti hi bbażata fuq dejta mill-istħarriġ ta' pazjenti b'ankylosing spondylitis.

Pazjenti adulti li għandhom ankylosing spondylitis

L-effikaċja ta' etanercept f'ankylosing spondylitis kienet evalwata fi 3 studji randomised, double-blind li qabblu l-ġhoti ta' 25 mg etanercept darbtejn fil-ġimgħa mal-placebo. Total ta' 401 pazjent kienu rreġistrati li fosthom 203 kienu kkurati b'etanercept. L-ikbar numru f'dawn l-istudji (n = 277) kienu pazjenti ta' bejn it-18 u s-70 sena u li kellhom ankylosing spondylitis definita bħala punteġġ fuq l-iskala analoga viżwali (VAS) ta' ≥ 30 għal medja ta' żmien u intensità ta' ebusija ta' filgħodu flimkien ma' punteġġi VAS ta' ≥ 30 għal mill-inqas 2 minn dawn it-3 parametri li ġejjin: evalwazzjoni globali tal-pazjent; valuri medji tal-VAS għal uġiġh fid-dahar matul il-lejl u wġiġh totali fid-dahar; medja ta' 10 domandi fuq il-Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Pazjenti li jirċievu DMARDs, NSAIDs jew kortikosterjodi setgħu jkomplu jeħduhom fuq doži stabbli. Pazjenti b'ankilozi kompleta tas-sinsla ma kinux inkluzi fl-istudju. Doži ta' 25 mg ta' etanercept (ibbażati fuq studji dwar is-sejbiet tad-doża f'pazjenti bl-artrite rewmatojde) jew placebo ngħataw taħt il-ġilda darbtejn f'ġimgħa għal sitt xhur f'138 pazjent.

Il-kejl ewlieni tal-effikaċja (ASAS 20) kienet titjib ta' $\geq 20\%$ f'mill-inqas 3 mill-4 dominji tal-Evalwazzjoni f'Ankylosing Spondylitis (ASAS) (evalwazzjonijiet globali tal-pazjent, uġiġh fid-dahar, BASFI, u infjammazzjoni) u n-nuqqas ta' deterjorament fid-dominju li jkun fadal. Risponsi ASAS 50 u 70 użaw l-istess kriterji b'titjib ta' 50% jew ta' 70% rispettivament.

Meta mqabbla mal-placebo, il-kura b'etanercept irriżultat f'titjib sinifikanti f'ASAS 20, ASAS 50 u ASAS 70 sa minn ġimagħtejn wara li nbdiet it-terapija.

Risponsi ta' pazjenti b'ankylosing spondylitis fi studju kkontrollat bil-placebo

Rispons ta' ankylosing spondylitis	Perċentwali ta' pazjenti	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Ġimagħtejn	22	46 ^a
3 xhur	27	60 ^a
6 xhur	23	58 ^a
ASAS 50		
Ġimagħtejn	7	24 ^a
3 xhur	13	45 ^a
6 xhur	10	42 ^a
ASAS 70		
Ġimagħtejn	2	12 ^b
3 xhur	7	29 ^b
6 xhur	5	28 ^b

^a p < 0.001, etanercept vs. placebo

^b p = 0.002, etanercept vs. placebo

Fost il-pazjenti b'ankylosing spondylitis li rċievu etanercept, ir-risponsi kliniċi kienu apparenti fl-ewwel viżta (ġimagħtejn) u komplew matul is-sitt xhur tat-terapija. Ir-risponsi kienu simili f'pazjenti li kienu qed jieħdu jew ma kinux qed jieħdu terapija oħrajn fl-istess hin fil-linja bażi.

Riżultati simili nkisbu f'żewġ studji iżgħar fuq pazjenti b'ankylosing spondylitis.

Fir-raba' studju, is-sigurtà u l-effikaċja ta' 50 mg ta' etanercept (żewġ injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 25 mg) mogħtija darba fil-ġimgħa vs. 25 mg ta' etanercept mogħtija darbtejn fil-ġimgħa kienu evalwati fi studju double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo ta' 356 pazjent b'ankylosing spondylitis attiva. Il-profilu tas-sigurtà u l-effikaċja tal-korsijiet ta' 50 mg darba fil-ġimgħa jew ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa kienu simili.

Pazjenti adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika

Studju 1

L-effikaċja ta' etanercept f'pazjenti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika (nr-AxSpa) ġiet evalwata fi studju każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo ta' 12-il ġimgħa. L-istudju evalwa 215-il pazjent adult (popolazzjoni modifikata b'intenzjoni li tiġi kkurata) b'nr-AxSpa attiva (18 sa 49 sena), definiti bħala daww il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji tal-klassifikazzjoni ASAS ta' spondiloartrite assjali iżda li ma ssodisfawx il-kriterji modifikati ta' New York għal AS. Il-pazjenti kienu wkoll meħtieġa jkollhom rispons inadegwat jew intolleranza għal żewġ NSAIDs jew aktar. Fil-perjodu double-blind, il-pazjenti rċewew etanercept 50 mg kull ġimgħa jew plaċebo għal 12-il ġimgħa. Il-miżura ewlenija tal-effikaċja (ASAS 40) kienet titjib ta' 40% f'mill-inqas tlieta mill-erba' oqsma ASAS u nuqqas ta' deterjorament fil-qasam li fadal. Il-perjodu double-blind kien segwit minn perjodu b'tikketta mikxufa li matulu l-pazjenti kollha rċewew etanercept 50 mg fil-ġimgħa sa 92 ġimgħa addizzjonali. Saru MRIs tal-ġog sakroiljaku u tas-sinistra biex tiġi evalwata l-infjammazzjoni fil-linja bażi u fil-ġimgħat 12 u 104.

Meta mqabbla ma' plaċebo, il-kura b'etanercept wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fl-ASAS 40, l-ASAS 20 u l-ASAS 5/6. Titjib sinifikanti kien osservat ukoll għar-remissjoni parzjali tal-ASAS u BASDAI 50. Ir-riżultati tal-ġimgħa 12 huma murija fit-tabella t'hawn taht.

Rispons tal-effikaċja fi studju kkontrollat bil-plaċebo ta' nr-AxSpa: perċentwali ta' pazjenti li kisbu l-endpoints

Risponsi kliniċi double-blind fil-ġimgħa 12	Plaċebo n = 106 sa 109*	Etanercept n = 103 sa 105*
ASAS** 40	15.7	32.4 ^b
ASAS 20	36.1	52.4 ^c
ASAS 5/6	10.4	33.0 ^a
Remissjoni parzjali fuq ASAS	11.9	24.8 ^c
BASDAI***50	23.9	43.8 ^b

* Xi pazjenti ma pprovdewx dejta sħiħa għal kull endpoint

**ASAS=Socjetà Internazzjonali ta' Evalwazzjonijiet ta' Spondiloartrite

***Indiċi ta' Attività tal-Marda Spondilite Ankilosing ta' Bath

^a: $p < 0.001$, ^b: < 0.01 u ^c: < 0.05 , rispettivament bejn etanercept u plaċebo

Fil-ġimgħa 12, kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġ tal-SPARCC (Konsorzju tal-Kanada għar-Riċerka dwar l-Ispondiloartrite) għall-ġog sakroiljaku (SIJ) kif imkejje mill-MRI għal pazjenti li kienu qed jirċievu etanercept. Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi kienet ta' 3.8 għall-pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'etanercept (n = 95) kontra 0.8 għal daww li kienu qed jirċievu kura bi plaċebo (n = 105) ($p < 0.001$). Fil-ġimgħa 104, it-tibdil medju mil-linja bażi fil-punteġġ SPARCC imkejje fuq MRI għall-individwi kollha kkurati b'etanercept kien 4.64 għall-SIJ (n = 153) u 1.40 is-sinistra (n = 154).

Etanercept wera titjib akbar li kien statistikament sinifikanti mil-linja bażi sal-ġimgħa 12 meta mqabbel ma' plaċebo f'hafna mill-valutazzjonijiet tal-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u f'valutazzjonijiet tal-funzjoni fiżika, inklużi BASFI (Indiċi Funzjonali Spondilite Ankilosing ta' Bath), il-Punteġġ Globali tal-Istat tas-Saħħa EuroQol 5D u l-Punteġġ tal-Komponent Fiżiku SF-36.

Ir-risponsi kliniċi fost pazjenti b'nr-AxSpa li rċewew etanercept kienu evidenti waqt l-ewwel vista (ġimgħtejn) u nżammu sa sentejn ta' terapija. Titjib fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u fil-

funzjoni fizika nżammu wkoll sa sentejn ta' terapija. Id-dejta ta' sentejn ma żvelatx xi sejbiet tas-sigurtà ġodda. Fil-ġimġha 104, 8 individwi avvanzaw għal punteġġ ta' Grad 2 bilaterali fuq Raġġi-X tas-sinsla skont il-Grad Radjoloġiku ta' New York modifikat, indikattiv ta' spondiloartropatija assjali.

Studju 2

Dan l-istudju bi 3 perjodi multicentriku, *open-label* u ta' fażi 4 evalwa l-perjodu fejn il-medicina ma nġhatatx u l-kura mill-ġdid b'etanercept f'pazjenti b'nr-AxSpa attiva li kisbu rispons adegwat (marda inattiva definita bħala proteina C reattiva (CRP, *C-reactive protein*) tal-Punteġġ tal-Attività tal-Marda tal-Ankylosing Spondylitis (ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) ta' inqas minn 1.3) wara 24 ġimġha ta' kura.

209 pazjenti adulti b'nr-AxSpa attiva (età ta' bejn 18-il sena u 49 sena), iddefiniti bħala daww il-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-klassifikazzjoni ta' spondiloartrite assjali tas-Socjetà Internazzjonali ta' Evalwazzjonijiet ta' Spondiloartrite (ASAS, *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) (iżda li ma jissodisfawx il-kriterji modifikati ta' New York għall-AS), li għandhom riżultati tal-MRI pożittivi (infjammazzjoni attiva fuq MRI li tissuggerixxi bil-qawwi sakroilite assoċjata mal-SpA) u/jew hsCRP pożittiva (iddefinita bħala proteina C reattiva ta' sensitività għolja [hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*] > 3 mg/L), u sintomi attivi ddefiniti minn CRP tal-ASDAS ta' 2.1 jew oġġla fil-vista tal-iskrinjar irċivew etanercept 50 mg *open-label* fil-ġimġha flimkien ma' NSAID stabbli fl-isfond fid-dożaġġ anti-infjammatorju ttollerat ottimali għal 24 ġimġha f'Perjodu 1. Il-pazjenti kienu meħtieġa wkoll ikollhom rispons inadegwat jew intolleranza għal żewġ NSAIDs jew aktar. F'ġimġha 24, 119-il pazjent (57%) kisbu marda inattiva u daħlu fil-fażi ta' 40 ġimġha fejn il-medicina ma nġhatatx ta' Perjodu 2, fejn il-pazjenti waqfu jiehdu etanercept, iżda baqqu jiehdu l-NSAID fl-isfond. Il-kejl primarju tal-effikaċja kien l-okkorrenza ta' żieda qawwija fl-intensità tal-marda (iddefinita bħala rata ta' sedimentazzjoni taċ-ċelluli l-homor tad-demem (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) tal-ASDAS ta' 2.1 jew oġġla) fi żmien 40 ġimġha wara t-twaqqif ta' etanercept. Il-pazjenti li kellhom żieda qawwija fl-intensità tal-marda ġew ikkurati mill-ġdid b'etanercept 50 mg fil-ġimġha għal 12-il ġimġha (Perjodu 3).

F'Perjodu 2, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw ≥ żieda qawwija waħda fl-intensità tal-marda żdied minn 22% (25/112) f'ġimġha 4 għal 67% (77/115) f'ġimġha 40. B'kollox, 75% (86/115) tal-pazjenti esperjenzaw żieda qawwija fl-intensità tal-marda f'xi punt fi żmien 40 ġimġha wara t-twaqqif ta' etanercept.

L-oġġettiv sekondarju ewlieni ta' Studju 2 kien li jiġi stmat iż-żmien għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda wara li jitwaqqaf etanercept u barra minn hekk li jiġi kkumparat iż-żmien għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda ma' pazjenti minn Studju 1 li ssodisfaw ir-rekwiżiti għad-dhul fil-fażi fejn il-medicina ma nġhatatx ta' Studju 2 u komplew bit-terapija ta' etanercept.

Iż-żmien medjan għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda wara li twaqqaf etanercept kien ta' 16-il ġimġha (95% CI: 13-24 ġimġha). Inqas minn 25% tal-pazjenti fi Studju 1 li ma twaqqfithomx il-kura esperjenzaw żieda qawwija fl-intensità tal-marda matul l-40 ġimġha ekwivalenti bħal f'Perjodu 2 ta' Studju 2. Iż-żmien għal żieda qawwija fl-intensità tal-marda kien iqsar b'mod statistikament sinifikanti f'individwi li waqqfu l-kura b'etanercept (Studju 2) meta mqabbla ma' individwi li rċievew kura kontinwa b'etanercept (Studju 1), $p < 0.0001$.

Mis-87 pazjent li daħlu f'Perjodu 3 u reġġu ġew ikkurati mill-ġdid b'etanercept 50 mg fil-ġimġha għal 12-il ġimġha, 62% (54/87) reġġu kisbu marda inattiva, b'50% minnhom jerġġu jiksbuha fi żmien 5 ġimġha (95% CI: 4-8 ġimġha).

Pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka

Etanercept hu rakkomandat għall-użu f'pazjenti kif definit f'sezzjoni 4.1. Pazjenti li "naqsu milli jirrispondu" mill-popolazzjoni fil-mira huma definiti minn rispons insuffiċjenti (PASI < 50 jew PGA inqas minn tajba) jew deterjorament tal-marda waqt l-ghoti tal-kura, u li nġhataw dożi adegwati għal tul ta' żmien suffiċjenti biex jiġi evalwat ir-rispons b'tal-inqas waħda mit-tliet terapiji sistemiċi kif disponibbli.

L-effikaċja ta' etanercept meta mqabbla ma' terapiji sistemici oħra f'pazjenti bi psorjasi minn moderata sa severa (li rrispondiet għal terapiji sistemici oħra) ma gietx evalwata fi studji li qabblu etanercept direttament ma' terapiji sistemici oħrajn. Minflok, is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept kienu evalwati f'erba' studji randomised, double-blind u kkontrollati bil-plaċebo. L-endpoint tal-effikaċja primarja fl-erba' studji kollha kien il-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura li kisbu PASI 75 (i.e., mill-inqas 75% titjib fil-punteġġ tal-Psoriasis Area and Severity Index mil-linja bażi) wara 12-il ġimgħa.

Studju 1 kien studju ta' Fażi 2 f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka klinikament stabbli imma attiva li tinvolvi $\geq 10\%$ tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem li kellhom ≥ 18 -il sena. Mija u tnax-il pazjent (112) intgħażlu b'mod każwali biex jingħataw doża ta' 25 mg ta' etanercept (n = 57) jew plaċebo (n = 55) darbtejn fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa.

Studju 2 evalwa 652 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika billi ntuzaw l-istess kriterji ta' inkluzjoni bħal fi studju 1 biż-żieda ta' minimu ta' psoriasis area and severity index (PASI) ta' 10 waqt l-iscreening. Etanercept ingħata f'dożi ta' 25 mg darba fil-ġimgħa, 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg darbtejn fil-ġimgħa għal 6 xhur konsekuttivi. Waqt l-ewwel 12-il ġimgħa tal-perjodu tal-kura double-blind, pazjenti ngħataw il-plaċebo jew waħda mit-tliet dożi ta' etanercept t'hawn fuq. Wara tnax-il ġimgħa ta' kura, pazjenti fil-grupp tal-plaċebo bdew il-kura blinded b'etanercept (25 mg darbtejn fil-ġimgħa); pazjenti fil-grupp tal-kura attiv komplew sa ġimgħa 24 fuq id-doża li fiha ntgħażlu b'mod każwali fil-bidu nett.

Studju 3 evalwa 583 pazjent u kellu l-istess kriterji ta' inkluzjoni bħal studju 2. Pazjenti f'dan l-istudju ngħataw doża ta' 25 mg jew 50 mg etanercept, jew il-plaċebo darbtejn fil-ġimgħa għal 12-il ġimgħa u wara l-pazjenti kollha ngħataw 25 mg etanercept open-label darbtejn fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa addizzjonali.

Studju 4 evalwa 142 pazjent u kellu kriterji simili tal-inkluzjoni bħal studji 2 u 3. Pazjenti f'dan l-istudju ngħataw doża ta' 50 mg etanercept jew il-plaċebo darba fil-ġimgħa għal 12-il ġimgħa, u wara l-pazjenti kollha ngħataw 50 mg etanercept open-label darba fil-ġimgħa għal 12-il ġimgħa addizzjonali.

Fi studju 1, il-grupp tal-kura b'etanercept kellu proporzjon oghla ta' pazjenti b'rispons PASI 75 f'ġimgħa 12 (30%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-plaċebo (2%) ($p < 0.0001$). F'ġimgħa 24, 56% tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'etanercept kienu kisbu l-PASI 75 meta mqabbla ma' 5% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Ir-risultati ewlenin tat-2, it-3 u r-4 studju jidhru hawn taht.

Risponsi ta' pazjenti bi psorjasi fi studji 2, 3 u 4

Rispons (%)	Studju 2					Studju 3			Studju 4		
	Plaċebo	Etanercept				Plaċebo	Etanercept		Plaċebo	Etanercept	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 24 ^a	ġimgħa 12	ġimgħa 24 ^a	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 12	ġimgħa 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , ċar jew kwazi ċar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0.0001$ meta mqabbel mal-plaċebo

^a L-ebda paraguni statistici mal-plaċebo ma saru f'ġimgħa 24 fi Studju 2 u 4 għax il-grupp originali tal-plaċebo beda jingħataw 25 mg ta' etanercept darbtejn fil-ġimgħa (BIW) jew 50 mg darba fil-ġimgħa

(QW) minn ġimgħa 13 sa ġimgħa 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Ċar jew kważi ċar definiti bħala 0 jew 1 fuq skala 0 sa 5.

Fost pazjenti bi psorjasi tal-plakka li ngħataw etanercept, risponsi sinifikanti meta mqabbla mal-placebo kienu apparenti fiż-żmien tal-ewwel viżta (ġimagħtejn) u nżammu matul l-24 ġimgħa tat-terapija.

Studju 2 kellu wkoll perjodu fejn il-medicina ma ngħatatx li matulu l-pazjenti li kienu kisbu titjib PASI ta' mill-inqas 50% f'ġimgħa 24 kellhom il-kura mwaqqfa. Il-pazjenti kienu osservati mingħajr kura għall-okkorrenza ta' rebound (PASI $\geq$ 150% tal-linja bażi) u għaż-żmien li kellu jgħaddi biex ikollhom rikaduta (imfissra bħala telf ta' mill-inqas nofs it-titjib miksub bejn il-linja bażi u ġimgħa 24). Waqt il-perjodu ta' żmien fejn ma ħadux il-medicina, is-sintomi tal-psorjasi gradwalment ġew lura bi żmien medjan tar-rikaduta tal-marda ta' 3 xhur. Ma kienu osservati l-ebda rebound flare tal-marda u l-ebda reazzjonijiet avversi serji relatati mal-psorjasi. Kien hemm xi evidenza li tappoġġja l-benefiċċju tal-kura mill-ġdid b'etanercept f'pazjenti li fil-bidu nett irrispondew għall-kura.

Fi studju 3, il-maġġoranza tal-pazjenti (77%) li fil-bidu nett intgħażlu b'mod każwali għal 50 mg darbtejn fil-ġimgħa u li kellhom id-doża tagħhom ta' etanercept imnaqqsa f'ġimgħa 12 għal 25 mg darbtejn fil-ġimgħa, żammew ir-rispons PASI 75 tagħhom sa ġimgħa 36. Għal pazjenti li ngħataw 25 mg darbtejn fil-ġimgħa matul l-istudju, ir-rispons PASI 75 kompli jitlej bejn il-ġimgħat 12 u 36.

Fi studju 4, il-grupp ikkurat b'etanercept kellu proporzjon oghla ta' pazjenti b'PASI 75 f'ġimgħa 12 (38%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-placebo (2%) ($p < 0.0001$). Għal pazjenti li rċievew 50 mg darba fil-ġimgħa matul l-istudju kollu, ir-risponsi tal-effikaċja komplew jitlej, b'71% li laħqu PASI 75 f'ġimgħa 24.

Fi studji open-label fit-tul (li damu sa 34 xahar) fejn etanercept ingħata mingħajr interruzzjoni, ir-risponsi kliniċi kienu sostnuti u s-sigurtà kienet komparabbli ma' dik fi studji li damu inqas żmien.

Analizi tad-dejta tal-istudji kliniċi ma żvelat l-ebda karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li setgħu jgħinu lit-tobba biex jagħzlu l-iktar għażla adattata tad-dożaġġ (intermittenti jew kontinwu). Konsegwentement, l-għażla ta' terapija intermittenti jew kontinwa għandha tiġi bbażata fuq il-ġudizzju tat-tabib u fuq il-ħtiġijiet tal-pazjent individwali.

Antikorpi għal etanercept

Antikorpi għal etanercept kienu osservati fis-sera ta' xi pazjenti li kienu kkurati b'etanercept. Dawn l-antikorpi ġeneralment kienu kollha non-newtralizzanti u huma temporanji. Jidher li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn l-iżvilupp tal-antikorpi u r-rispons kliniku jew avvenimenti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etanercept ġew evalwati fi studju maqsum f'żewġ partijiet fejn 69 tifel u tifla b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh b'kors poliartikulari, li kellhom varjetà ta' tipi tal-bidu ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġh (poliartrite, pawċiartrite, feġġa sistemika). Kienu studjati pazjenti ta' bejn 4 u 17-il sena b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh b'kors poliartikulari bejn moderata u severa li ma fiqitx b'methotrexate jew li kienet intolleranti għal methotrexate; il-pazjenti baqqu fuq doża waħda stabbli ta' medicina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroidi u/jew fuq prednisone (< 0.2 mg/kg/kuljum jew massimu ta' 10 mg). Fl-ewwel parti, il-pazjenti kollha rċievew 0.4 mg/kg ta' etanercept (massimu ta' 25 mg kull doża) taħt il-ġilda darbtejn f'ġimgħa. Fit-tieni parti, il-pazjenti b'rispons kliniku wara 90 ġurnata, kienu randomised f'dawk li kellhom jibqgħu fuq etanercept u f'oħrajn biex jirċievu l-placebo għal erba' xhur u jiġu evalwati għal xi żieda qawwija fl-intensità tal-marda. Ir-rispons tkejjel bl-ACR Pedi 30, definita bħala 30% titjib f'mill-inqas tlieta minn sitta, u 30% aggravament f'mhux aktar minn wiehed minn sitta tal-kriterji bażiċi magħzula tal-JRA, li jinkludu l-għadd ta' ġogi attivi, limitazzjoni tal-moviment, evalwazzjonijiet globali tat-tabib u tal-pazjent/genitur, evalwazzjoni funzjonali u rata ta' sedimentazzjoni taċ-ċelluli l-ħomor tad-demm (ESR). Żieda qawwija fl-intensità tal-marda kienet

definita bħala 30% aggravament fi tlieta minn sitt kriterji bażiċi magħżula tal-JRA, u pazjenti b'30% titjib f'mhux aktar minn waħda minn sitt kriterji bażiċi magħżula tal-JRA u b'ta' l-anqas żewġ ġogi attivi.

Fl-ewwel parti tal-istudju, 51 minn 69 (74%) tal-pazjenti wrew rispons kliniku u daħlu għat-tieni parti ta' l-istudju. Fit-tieni parti, 6 minn 25 (24%) tal-pazjenti li baqgħu fuq etanercept kellhom zieda qawwija fl-intensità tal-marda meta mqabbla ma' 20 minn 26 (77%) pazjent li rċievew il-plaċebo ($p = 0.007$). Mill-bidu tat-tieni parti, iż-żmien medjan għal zieda qawwija fl-intensità tal-marda kien ta' 116-il ġurnata għall-pazjenti li ħadu etanercept u 28 ġurnata għall-pazjenti li ħadu l-plaċebo. Mill-pazjenti li wrew rispons kliniku wara 90 jum u li daħlu għat-tieni parti ta' l-istudju, xi whud minnhom li baqgħu fuq etanercept komplew juru titjib mit-tielet xahar sas-seba' xahar, filwaqt li daww li ħadu l-plaċebo ma wrew l-ebda titjib.

Fi studju ta' estensjoni tas-sigurtà bit-tikketta mikxufa, 58 pazjent pedjatriku mill-istudju ta' hawn fuq (mill-età ta' 4 snin fi żmien ir-registrazzjoni) baqgħu jirċievu etanercept sa 10 snin. Ir-rati ta' avvenimenti avversi serji u ta' infezzjonijiet serji ma żdiedux b'espożizzjoni fit-tul.

Is-sigurtà għal perjodu ta' żmien twil ta' monoterapija ta' etanercept ($n = 103$), etanercept flimkien ma' methotrexate ($n = 294$), jew monoterapija ta' methotrexate ($n = 197$) ġew evalwati għal massimu ta' 3 snin f'reġistru ta' 594 tifel/tifla ta' bejn 2 u 18-il sena b'artrite taż-żgħażaġħ idjopatika, li 39 minnhom kellhom bejn sentejn u 3 snin. B'mod ġenerali, l-infezzjonijiet ġew irrapportati b'mod iktar komuni f'pazjenti kkurati b'etanercept meta mqabbel ma' methotrexate waħdu (3.8 kontra 2%), u l-infezzjonijiet assoċjati mal-użu ta' etanercept kienu ta' natura aktar severa.

Fi studju ieħor ta' fergħa waħda bit-tikketta mikxufa ($n = 127$), 60 pazjent b'oligoartrite estiża (EO, *extended oligoarthritis*) (15-il pazjent ta' bejn sentejn u 4 snin, 23 pazjent ta' bejn 5 u 11-il sena u 22 pazjent ta' bejn 12 u 17-il sena), 38 pazjent b'artrite relatata ma' entesite (12 sa 17-il sena) u 29 pazjent b'artrite psorjatika (12 sa 17-il sena) ġew ikkurati b'etanercept f'doża ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 50 mg kull doża) mogħtija kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa. F'kull wieħed mis-subtipi ta' JIA, il-maġġoranza tal-pazjenti ssodisfaw il-kriterji tal-ACR Pedi 30 u urew titjib kliniku fil-punti ta' tmiem sekondarji bħall-ghadd ta' ġogi sensitivi u valutazzjoni globali tat-tabib. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat fi studji JIA oħrajn.

Mill-127 pazjent fl-istudju oriġinali, 109 ipparteċipaw fl-istudju ta' estensjoni bla ebda tikkettar u kienu segwiti għal 8 snin addizzjonali għal total ta' mhux aktar minn 10 snin. Fi tmiem l-istudju ta' estensjoni, 84/109 (77%) pazjenti kienu temmew l-istudju; 27 (25%) waqt li kienu qed jiehdu etanercept b'mod attiv, 7 (6%) kienu waqqfu l-kura minħabba mard baxx/inattiv; 5 (5%) reġgħu bdew etanercept wara li aktar kmieni kienu waqqfu l-kura; u 45 (41%) kienu waqqfu etanercept (iżda baqgħu taħt osservazzjoni); 25/109 (23%) pazjenti waqfu mill-istudju b'mod permanenti. It-titjib fl-istatus kliniku miksub fl-istudju oriġinali ġeneralment inżamm għall-punti ta' tmiem kollha tal-effikaċja matul il-perjodu ta' segwitu kollu. Il-pazjenti li kienu qed jiehdu etanercept b'mod attiv setgħu jidhlu f'perjodu fakultattiv ta' twaqqif mill-kura u perjodu ta' kura mill-ġdid għal darba matul l-istudju ta' estensjoni abbażi tal-ġudizzju tal-investigatur tar-rispons kliniku. 30 pazjent daħlu fil-perjodu ta' twaqqif. Ġie rrappurtat li 17-il pazjent kellhom zieda qawwija fl-intensità tal-marda (definita bħala aggravament ta' $\geq 30\%$ f'mill-inqas 3 mis-6 komponenti tal-ACR Pedi b'titjib ta' $\geq 30\%$ f'mhux aktar minn 1 mis-6 komponenti li jifdal u b'mill-inqas 2 ġogi attivi); iż-żmien medjan sa zieda qawwija fl-intensità tal-marda wara t-twaqqif ta' etanercept kien ta' 190 jum. 13-il pazjent ġew ikkurati mill-ġdid u iż-żmien medjan għall-kura mill-ġdid wara t-twaqqif kien stmat bħala 274 jum. Minħabba n-numru żgħir ta' punti tad-*data*, dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat fl-istudju oriġinali.

Ma sarux studji f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażaġħ poliartikulari sabiex jiġu evalwati l-effetti tat-terapija b'etanercept li kompliet f'pazjenti li ma kellhomx rispons fl-ewwel 3 xhur mill-bidu tat-

terapija b'etanercept. Barra minn hekk, ma sarux studji biex jivvalutaw l-effetti tat-tnaqqis tad-doża rakkomandata ta' etanercept wara l-użu fit-tul tagħha f'pazjenti b'JIA.

Pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka

L-effikaċja ta' etanercept kienet evalwata fi studju randomised, double-blind, u kkontrollat bil-plaċebo li sar fuq 211-il pazjent pedjatriku bejn l-4 u 17-il sena, li kellhom psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa (kif definita minn punteġġ sPGA ta' ≥ 3 , li tinvolvi $\geq 10\%$ tal-BSA, u PASI ta' ≥ 12). Il-pazjenti eligibbli kellhom storja medika li kienu jirċievu fototerapija jew terapija sistemika jew li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq terapija topika.

Il-pazjenti rċievew etanercept 0.8 mg/kg (sa 50 mg) jew il-plaċebo darba f'gimgha għal 12-il gimgha. F'gimgha 12, iktar pazjenti li kienu randomised għal etanercept kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż. PASI 75) milli minn dawk li kienu randomised għal plaċebo.

Riżultati tal-psorjasi pedjatrika tal-plakka f'gimgha 12

	Etanercept 0.8 mg/kg darba fil- gimgha (N = 106)	Plaċebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “ċara” jew “minima”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Taqsis: sPGA-static Physician Global Assessment

^a $p < 0.0001$ meta mqabbel mal-plaċebo

Wara l-kura double-blind ta' 12-il gimgha, il-pazjenti kollha rċievew etanercept 0.8 mg/kg (sa 50 mg) darba f'gimgha għal 24 gimgha addizzjonali. Ir-risponsi osservati matul il-perjodu open-label kienu simili għal dawk osservati fil-perjodu double-blind.

Matul perjodu randomised meta l-pazjenti ma baqghux jiehdu l-medicina, iktar pazjenti b'mod sinifikanti li kienu re-randomised għall-plaċebo kellhom rikaduta tal-marda (telf tar-rispons PASI 75) meta mqabbel ma' pazjenti li kienu re-randomised għal etanercept. Mat-tkomplija tat-terapija, ir-risponsi nżammu sa 48 gimgha.

Is-sikurezza u l-effikaċja fit-tul ta' etanercept 0.8 mg/kg (sa 50 mg) darba fil-gimgha ġew ivvalutati fi studju ta' estensjoni b'tikketta mikxufa ta' 181 sugġett pedjatriku bi psorjasi tal-plakka għal massimu ta' sentejn apparti l-istudju ta' 48 gimgha diskuss hawn fuq. L-esperjenza fit-tul b'etanercept ġeneralment kienet komparabbli mal-istudju oriġinali ta' 48 gimgha u ma uriet ebda sejbiet ġodda mil-lat ta' sigurtà.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-valuri ta' etanercept fis-serum kienu stabbli bil-metodu Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), li bih jistgħu jiġu osservati l-prodotti ta' degradazzjoni li jagħmlu reazzjoni għal ELISA, kif ukoll is-sustanza oriġinali.

Assorbiment

Etanercept hu assorbit bil-mod mis-sit tal-injezzjoni taħt il-gilda, u jilhaq il-konċentrazzjoni massima madwar 48 siegħa wara doża waħda. Il-bijodisponibilità assoluta hi ta' 76%. B'dozi ta' darbtejn f'gimgha, hu antiċipat li l-konċentrazzjonijet fissi huma bejn wiehded u iehor darbtejn oġġla minn dawk osservati b'dozi waħidhom. Wara doża waħda taħt il-gilda ta' 25 mg ta' etanercept, il-medja tal-konċentrazzjoni massima fis-serum osservata f'voluntiera b'saħħithom kienet ta' $1.65 \pm 0.66 \mu\text{g/mL}$, u l-erja ta' taħt il-kurva kienet ta' $235 \pm 96.6 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$

Profili medji tal-koncentrazzjoni fis-serum fl-istat fiss f'pazjenti b'RA kkurati kienu C_{max} ta' 2.4 mg/L vs. 2.6 mg/L, C_{min} ta' 1.2 mg/L vs. 1.4 mg/L u AUC parzjali ta' 297 mg $\times$ h/L vs. 316 mg $\times$ h/L għal 50 mg etanercept darba fil-ġimgħa (n = 21) vs. 25 mg etanercept darbtejn fil-ġimgħa (n = 16), rispettivament. Fi studju open-label, single-dose, two-treatment, crossover, f'voluntiera f'saħħithom, etanercept mogħti bħala injezzjoni waħda ta' 50 mg/mL instab li kien bijoekwivalenti għal żewġ injezzjonijiet simultanji ta' 25 mg/mL.

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'ankylosing spondylitis, l-AUCs fl-istat fiss ta' etanercept kienu ta' 466 μ g $\times$ h/mL u 474 μ g $\times$ h/mL għal 50 mg etanercept darba fil-ġimgħa (n = 154) u 25 mg darbtejn fil-ġimgħa (n = 148), rispettivament.

Distribuzzjoni

Hi meħtieġa kurva biesponenzjali biex tiddekrivi l-kurva tal-koncentrazzjoni-hin ta' etanercept. Il-volum ċentrali tad-distribuzzjoni ta' etanercept hu ta' 7.6 L, waqt li l-volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss hu ta' 10.4 L.

Eliminazzjoni

Etanercept jitneħħa bil-mod mill-ġisem. Il-half-life hi twila, madwar 70 siegħa. It-tneħħija hi ta' madwar 0.066 L/h f'pazjenti bl-artrite rewmatojde, xi ftit aktar baxxa minn dik ta' 0.11 L/h osservata f'voluntiera b'saħħithom. Flimkien ma' dan, il-farmakokinetika ta' etanercept f'pazjenti b'artrite rewmatojde, f'pazjenti b'ankylosing spondylitis u dawk bi psorjasi tal-plakka hi simili.

M'hemm l-ebda evidenza ta' differenza farmakokinetika bejn l-irġiel u n-nisa.

Linearità

Il-proporzjonalità tad-doża ma ġietx evalwata formalment, iżda ma hemm ebda saturazzjoni apparenti ta' eliminazzjoni tul il-medda tad-dożaġġ.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Għalkemm hemm l-eliminazzjoni tar-radjuattività fl-awrina wara l-ġhoti ta' etanercept radjutikkettat f'pazjenti u f'voluntiera, ma ġietx osservata żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' etanercept f'pazjenti b'insuffiċjenza renali akuta. Il-preżenza ta' insuffiċjenza renali m'għandux ikollha bżonn ta' bidla fid-doża.

Indeboliment epatiku

Żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' etanercept ma ġewx osservati f'pazjenti b'kollass epatiku akut. Il-preżenza ta' indeboliment epatiku ma għandhiex teħtieġ bidla fid-dożaġġ.

Anzjani

L-impatt tal-età avvanzata kien studjat f'analizi farmakokinetika ta' koncentrazzjonijiet ta' etanercept fis-serum f'popolazzjoni ta' età avvanzata. L-istimi u l-volum tat-tneħħija f'pazjenti ta' bejn 65 u 87 sena kienu simili f'pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriki b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh

Fi studji b'etanercept fuq 69 pazjent (ta' bejn 4 u 17-il sena) b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh b'kors poliartikulari, 0.4 mg/kg etanercept inġhata darbtejn f'ġimgħa għal tliet xhur. Il-profili tal-koncentrazzjoni fis-serum kienu simili għal dawk il-pazjenti adulti li kellhom l-artrite rewmatojde. L-iżgħar tfal (ta' 4 snin) kellhom tneħħija mnaqqa (żieda fit-tneħħija meta normalizzata skond il-piż)

meta mqabbla ma' tfal akbar (ta' 12-il sena) u ma' l-adulti. Simulazzjoni tad-dożagġ turi li waqt tfal ta' età akbar (ta' bejn 10 u 17-il sena) ser ikollhom livelli ta' serum qrib dawk osservati fl-adulti, tfal iżgħar ikollhom livelli ferm iktar baxxi.

Pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka

Pazjenti bi psorjasi pedjatrika tal-plakka (bejn l-4 u s-17-il sena) ingħataw 0.8 mg/kg (sa doża massima ta' 50 mg kull ġimgħa) ta' etanercept darba f' ġimgħa sa 48 ġimgħa. Il-medja tal-konċentrazzjonijiet minimi fis-serum fl-istat fiss varjat minn 1.6 sa 2.1 mcg/mL f' ġimgħat 12, 24, u 48. Dawn il-konċentrazzjonijiet medji f' pazjenti bi psorjasi pedjatrika tal-plakka kienu simili għal dawk il-konċentrazzjonijiet osservati f' pazjenti b' artrite idjopatika taż-żgħażaġh (ikkurati b' 0.4 mg/kg ta' etanercept darbtejn f' ġimgħa, sa doża massima ta' 50 mg kull ġimgħa). Dawn il-konċentrazzjonijiet medji kienu simili għal dawk osservati f' pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kkurati b' 25 mg ta' etanercept darbtejn f' ġimgħa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fl-istudji tossikoloġiċi b' etanercept, l-ebda limitu ta' doża jew tossiċità f' xi organu magħżul ma kienu evidenti. Etanercept kien ikkunsidrat li mhuwiex ġenotossiku minn serje ta' studji *in vitro* u *in vivo*. Studji dwar il-karċinogeniċità u evalwazzjonijiet standard tal-fertilità u t-tossiċità ta' wara t-twelid ma sarux b' etanercept minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi li jinnewtralizzaw f' annimali gerriema.

Etanercept ma kkaġuna l-ebda letalità jew xi sinjali li setgħu jiġu osservati ta' tossiċità fil-ġrieden jew fil-firien wara li ngħataw doża waħda taħt il-ġilda ta' 2,000 mg/kg jew doża waħda fil-vina ta' 1,000 mg/kg. Etanercept ma kkawżax tossiċità li tillimita d-doża jew tossiċità fl-organu fil-mira fix-xadini tat-tip cynomolgus wara li ngħataw injezzjonijiet taħt il-ġilda darbtejn fil-ġimgħa għal 4 jew 26 ġimgħa konsekuttiva b' doża (15 mg/kg) li rriżultat f' konċentrazzjoni fis-serum ibbażata fuq l-AUC li kienet aktar minn 27 darba iktar minn dak miksub fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' 25 mg.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium hydrogen phosphate heptahydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frizja.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

Wara li toħroġ is-siringa jew pinna mill-frigġ, stenna madwar 30 minuta biex tippermetti lis-soluzzjoni ta' Benepali fis-siringa jew fil-pinna tilhaq it-temperatura tal-kamra. M'għandek issaħħan bl-ebda mod

iehor. Imbagħad, l-użu immedjat huwa rakkomandat.

Benepali jista' jinħażen f'temperatura ta' massimu ta' 30°C għal perjodu waħdieni ta' massimu ta' 31 jum; wara dan il-perjodu qatt m'għandu jerga' jitpoġġa fi friġġ. Benepali għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 31 jum wara li jitneħħa minn friġġ.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Siringa mimlija għal-lest ta' ħġieġ ċar (tip 1) b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, għatu tal-labra tal-lastku u plangier tal-lastku li fiha 0.98 mL ta' soluzzjoni.

Benepali hu disponibbli f'pakketti li fihom 4 siringi mimlija għal-lest u pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) siringa mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Pinna mimlija għal-lest li fiha siringa mimlija għal-lest ta' Benepali. Is-siringa ġol-pinna hi magħmula minn ħġieġ ċar ta' tip 1 b'labra ta' azzar li ma jsaddadx ta' 27 gauge, għatu tal-labra magħmul mil-lastku, u plangier tal-lastku.

Benepali hu disponibbli f'pakketti li fihom 4 pinen mimlija għal-lest u pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Qabel l-injezzjoni, is-siringa mimlija għal-lest għal użu ta' darba ta' Benepali għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra (madwar 30 minuta). L-għatu tal-labra m'għandux jitneħħa sakemm is-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara sa f'tit opalexxenti, mingħajr kulur, jew sa isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir translucidi jew bojod ta' proteina.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-ghoti jingħataw fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Qabel l-injezzjoni, il-pinen mimlija għal-lest għal użu ta' darba ta' Benepali għandhom jithallew jilħqu t-temperatura tal-kamra (madwar 30 minuta). L-għatu tal-labra m'għandux jitneħħa sakemm il-pinna mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra. Billi thares minn ġot-tieqa tal-ispezzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara sa f'tit opalexxenti, mingħajr kulur, jew sa isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir translucidi jew abjad ta' proteina.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-ghoti jingħataw fil-fuljett ta' tagħrif, sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Jannar 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi attiva/i

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Id-Danimarka

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' etanercept f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jiftiehem fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex inaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet serji.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jiġi kkummerċjalizzat etanercept, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu etanercept ikollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-materjali edukattivi li ġejjin:

Kard tal-pazjent

- It-trattament b'etanercept jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni
- Sinjali jew sintomi ta' dan it-tħassib dwar is-sigurtà u meta tfittex parir minn professjonist tal-kura tas-saħħa
- Dettalji ta' kuntatt ta' min jagħti r-ricetta għal etanercept

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 25 mg)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Benepali 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 25 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

Igbed biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.
Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

Data meta għandu jintrema: _____

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KATRUNA TA' BARRA GHAL PAKKETTI MULTIPLI TA' 8 U 24 (BIL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 25 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 8 (2 pakketti ta' 4) siringi mimlija għal-lest
Pakkett multiplu: 24 (6 pakketti ta' 4) siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Taghmlux fil-friża.
Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.
Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/006 pakkett multiplu ta' 8 siringi mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 4)
EU/1/15/1074/007 pakkett multiplu ta' 24 siringa mimlija għal-lest (6 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA ĠOL-PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 25 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

Igbed biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

Data meta għandu jintrema: _____

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/006 pakkett multiplu ta' 8 siringi mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 4)

EU/1/15/1074/007 pakkett multiplu ta' 24 siringa mimlija għal-lest (6 pakketti ta' 4)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (2 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST TA' 25 mg) MINGHAJR IL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 25 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:

Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 siringi mimlija għal-lest
Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

Iftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA (SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 25 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benepali 25 mg injezzjoni
etanercept
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

25 mg/0.5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (SIRINGA MIMLIJA GHAL LEST TA' 50 mg)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

Igbed biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.
Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

Data meta għandu jintrema: _____

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL PAKKETT MULTIPLU TA' 12 (BIL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:

Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 12-il (3 pakketti ta' 4) siringa mimlija għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

10. PREKAWZZJONIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA ĠOL-PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

Igbed biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

Data meta għandu jintrema: _____

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (2 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST TA' 50 mg) MINGHAJR IL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 siringi mimlija għal-lest
Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

Iftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.
Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA (SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ta' 50 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benepali 50 mg injezzjoni
etanercept
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg/1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (PINNA MIMLIJA GHAL-LEST ta' 50 mg)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 pinen mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

Igbed biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

Data meta għandu jintrema: _____

10. PREKAWZZJONIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA GHAL PAKKETT MULTIPLU TA' 12 (BIL-KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

10. PREKAWZZJONIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA ĠOL-PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest
etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 pinen mimlija għal-lest
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

Igbed biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

Data meta għandu jintrema: _____

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1074/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (2 PINEN MIMLIJA GHAL-LEST TA' 50 mg) MINGHAJR IL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest etanercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium hydrogen phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 pinen mimlija għal-lest
Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.

Iftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Żomm il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għad-dettalji alternattivi dwar il-ħażna.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA (PINNA MIMLIJA GHAL-LEST ta' 50 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
etanercept
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg/1 mL

6. OHRAJN

**Kard tal-Pazjent
Benepali
etanercept**

Din il-card fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti jehtieg li tkun taf dwarha qabel ma tinghata Benepali u matul il-kura b'Benepali. Jekk ma tifhimx din l-informazzjoni, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek biex ifissirhielek.

- Uri din il-card lil kwalunkwe tabib involut fil-kura tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek.

Infezzjonijiet

Benepali jista' jżid ir-riskju tiegħek li jkollok infezzjonijiet, li jistgħu jkunu serji.

- M'għandekx tuża Benepali jekk għandek xi infezzjoni. Jekk m'intix ċert/a, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk tiżviluppa sintomi li jissuggerixxu li hemm infezzjonijiet, bħal deni, sogħla persistenti, telf ta' piż, jew telqa, fittex attenzjoni medika immedjatament.
- Għandek tkun evalwat/a għat-tuberkulozi (TB). Staqsi lit-tabib tiegħek biex inizzel id-dati u r-riżultati tal-aħħar *screening* tiegħek għat-TB hawn taħt:

Test: _____	Test: _____
Data: _____	Data: _____
Riżultati: _____	Riżultati: _____

- Jekk jogħġbok itlob lit-tabib tiegħek biex inizzel il-mediċini l-oħrajn tiegħek li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li tiehu xi infezzjoni.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Informazzjoni ohra (jekk jogħġbok imla)

Isem tal-pazjent: _____

Isem tat-tabib: _____

Telefon tat-tabib: _____

- Żomm din il-card fuqek għal xahrejn wara l-aħħar doża ta' Benepali, għax l-effetti sekondarji jistgħu jseħhu wara l-aħħar doża tiegħek ta' Benepali.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Benepali 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest etanercept

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik ukoll Kard tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti jehtiegħ li tkun taf dwarha qabel u matul il-kura b'Benepali.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lil tifel/tifla li jinsab/tinsab taħt il-kura tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek jew tat-tifel/tifla li jinsabu taħt il-kura tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Benepali u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benepali
3. Kif għandek tuża Benepali
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Benepali
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu (Ara l-folja ta' wara)

1. X'inhu Benepali u għalxiex jintuża

Benepali fih is-sustanza attiva etanercept.

Benepali hu medicina magħmula minn żewġ proteini umani. Hi timblokka l-attività ta' proteina oħra fil-ġisem li tikkaguna l-infjammazzjoni. Benepali jahdem billi jnaqqas l-infjammazzjoni assoċjata ma' ċertu mard.

Fl-adulti (ta' 18-il sena jew aktar), Benepali jista' jintuża għal:

- artrite rewmatojde **moderata jew severa**;
- **artrite psorjatika**;
- **spondiloartrite assjali** severa li tinkludi **ankylosing spondylitis**;
- **psorjasi tal-plakka** moderata jew severa.

F'kull każ fejn jintuża Benepali, ġeneralment meta kuri użati komunament ma jkunux ħadmu tajjeb biżżejjed jew mhuwiex adattati għalik.

Għal **artrite rewmatojde**, Benepali ġeneralment jintuża flimkien ma' methotrexate, għalkemm jista' jintuża waħdu jekk il-kura b'methotrexate ma tkunx adattata għalik. Kemm jekk jintuża waħdu jew flimkien ma' methotrexate, Benepali jista' jnaqqas il-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata mill-artrite rewmatojde u jtejjeb il-hila tiegħek biex tagħmel l-attivitàjiet normali ta' kuljum.

Għal pazjenti li għandhom **artrite psorjatika** b'involvement f'ħafna ġogi, Benepali jista' jtejjeb il-hila tiegħek biex twettaq l-attivitàjiet normali ta' kuljum.

Għal pazjenti li għandhom **ħafna ġogi simmetriċi li juġġghom jew li jkunu minfuhin** (eż. l-idejn, il-polzjiet u s-saqajn), Benepali jista' jgħin biex inaqas il-ħsara strutturali kkawżata mill-marda lil dawk il-ġogi.

Benepali jinghata wkoll b'riċetta għall-kura tal-mard li ġej fit-tfal u fl-adolexxenti:

- Għat-tipi li ġejjin ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġħ meta l-kura b'methotrexate ma tkunx hadmet tajjeb biżżejjed jew ma tkunx adegwata għalihom:
- Poliartrite (fattur rewmatojde pożittiv jew negattiv) u oligoartrite estiża f'pazjenti li għandhom minn sentejn 'il fuq u li jiżnu 62.5 kg jew aktar.
- Artrite psorjatika f'pazjenti mill-età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar.
- Għal artrite relatata ma' entesite f'pazjenti mill-età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar meta kuri oħrajn użati b'mod komuni ma jkunux hadmu tajjeb biżżejjed jew ma jkunux adegwati għalihom.
- Psorjasi tal-plakka severa f'pazjenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu 62.5 kg jew aktar li kellhom rispons inadegwat għal (jew li ma jistgħux jiehdu) fototerapiji jew terapiji sistemiċi oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benepali

Tużax Benepali

- jekk inti, jew it-tifel/tifla li qed tiehu hsieb, **allergiku** għal **etanercept** jew għal xi **sustanza oħra ta' din il-medicina** (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk inti jew it-tifel/tifla jkollkom reazzjonijiet allergiċi bħal għafis tas-sider, tharhir, sturdament jew raxx, tinjettax aktar Benepali, u ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom, jew tinsabu f'riskju li tiżviluppaw **infezzjoni tad-demms** **serja** li tissegħja sepsis. Jekk m'intix żgur, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.
- jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom **infezzjoni ta' kwalunkwe tip**. Jekk m'intix żgur, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib tiegħek qabel tiehu Benepali.

- **Reazzjonijiet allergiċi:** Jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom reazzjonijiet allergiċi bħal dwejjajq fis-sider, tharhir, sturdament jew raxx, tinjettax aktar Benepali, u ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.
- **Infezzjonijiet/operazzjoni:** Jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw xi infezzjoni ġdida, jew ser ikollkom intervent kirurgiku maġġuri, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jagħmel monitoraġġ tal-kura b'Benepali.
- **Infezzjonijiet/dijabete:** Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom storja ta' infezzjonijiet rikorrenti, jew tbatu mid-dijabete jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjoni.
- **Infezzjonijiet/monitoraġġ:** Għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe vvjaġġar riċenti 'il barra mir-reġjun Ewropew. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tertir ta' bard jew sogħla, avża lit-tabib tiegħek immedjament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli jimmonitorja lilek jew it-tifel/tifla għall-preżenza ta' infezzjonijiet wara li tieqaf tuża Benepali.
- **Tuberkulożi:** Minhabba li każijiet ta' tuberkulożi kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'Benepali, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulożi qabel ma jibda l-kura b'Benepali. Dan jista' jinkludi storja medika dettaljata, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberculin. Id-data ta' meta jsiru dawn it-testijiet għandha tkun irreġistrata fuq il-Kard tal-Pazjent. Hu importanti ħafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla qatt kellek it-tuberkulożi, jew kont qrib ta' xi hadd li kellu t-tuberkulożi. Jekk sintomi ta' tuberkulożi (bħal sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

- **Epatite B:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom jew qatt kellek l-epatite B. It-tabib tieghek għandu jittestja għall-preżenza ta' infezzjoni ta' epatite B qabel ma inti jew it-tifel/tifla tibdew il-kura b'Benepali. Il-kura b'Benepali tista' tirriżulta fl-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li qabel kienu infettati bil-virus tal-epatite B. Jekk dan isehh, għandek tieqaf milli tkompli tuża Benepali.
- **Epatite Ċ:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom epatite Ċ. Għandu mnejn li t-tabib tieghek ikun jistgħu li jsir monitoraġġ tal-kura b'Benepali f'każ li l-infezzjoni tmur għall-aġar.
- **Disturbi tad-demem:** Fittex parir mediku minnufih jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom xi sinjali jew sintomi bħal deni persistenti, uġiġh fil-griżmejn, tbenġil, hrug ta' demm jew sfurija. Sintomi bħal dawn jistgħu jindikaw l-eżistenza ta' disturbi tad-demem li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja, li jistgħu jehtiegu t-twaqqif ta' Benepali.
- **Disturbi tas-sistema nervuża u tal-għajnejn:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom sklerozi multipla, newrite ottika (infjammazzjoni tan-nervi tal-għajnejn) jew majelite trasversali (infjammazzjoni tal-korda spinali). It-tabib tieghek ser jistabbilixxi jekk Benepali huwiex il-kura adattata.
- **Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, peress li Benepali jehtieġ li jintuża b'kawtela f'dawn iċ-ċirkostanzi.
- **Kanċer:** Ghid lit-tabib tieghek jekk għandek jew qatt kellek limfoma (tip ta' kanċer tad-demem) jew kwalunkwe kanċer ieħor, qabel ma tingħata Benepali. Pazjenti b'artrite rewmatojde severa, li kellhom il-marda għal żmien twil, jistgħu jkunu f'riskju oġġla mill-medja li jiżviluppaw limfoma. Tfal u adulti li jkunu qed jieħdu Benepali jista' jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw limfoma jew kanċer ieħor. Xi pazjenti tfal u adolexxenti li rċievew etanercept jew mediċini oħrajn li jahdmu bl-istess mod bħal etanercept, żviluppaw kankrijiet li jinkludu tipi mhux tas-soltu, li xi kultant irriżultaw f'mewt. Xi pazjenti li kienu qed jirċievu Benepali żviluppaw kankrijiet tal-ġilda. Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw kwalunkwe tibdil fid-dehra tal-ġilda jew xi formazzjoni morbuża fuq il-ġilda.
- **Ġidri r-riħ:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tkunu esposti għall-ġidri r-riħ meta tkun qed tuża Benepali. It-tabib tieghek ser jistabbilixxi jekk kura preventiva għall-ġidri r-riħ hix adattata.
- **Abbuż tal-alkohol:** Benepali m'għandux jintuża għall-kura ta' epatite marbuta mal-abbuż tal-alkohol. Jekk jogħġbok ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla taht il-kura tieghek għandkom storja medika ta' abbuż tal-alkohol.
- **Granulomatozi ta' Wegener:** Benepali mhuwiex rakkomandat għall-kura ta' granulomatozi ta' Wegener, marda rari infjammatorja. Jekk inti jew it-tifel/tifla taht il-kura tieghek ikollkom granulomatozi ta' Wegener, kellek lit-tabib tieghek.
- **Mediċini anti-dijabetiċi:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom id-dijabete jew jekk qed tiehu mediċini għall-kura tad-dijabete. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi jekk inti jew it-tifel/tifla jkollokom bżonn inqas mediċina anti-dijabetika meta tkunu qed tiehu Benepali.
- **Vaċċinazzjonijiet:** Xi vaċċinazzjonijiet, bħal vaċċin tal-poljo orali, m'għandhomx jingħataw meta jkun qed jintuża Benepali. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tirċievu xi vaċċinazzjonijiet.

Tfal u adolexxenti

Benepali mhuwiex indikat għall-użu fi tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 62.5 kg.

- **Vaċċinazzjonijiet:** Jekk ikun possibbli, it-tfal għandhom ikunu ngħataw it-tilqim kollu qabel ma jużaw Benepali. Xi vaċċinazzjonijiet, bħal vaċċin tal-poljo orali, m'għandhomx jingħataw meta jkun qed jintuża Benepali. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tirċievu xi vaċċinazzjonijiet.

Normalment Benepali ma għandux jintuża fi tfal b'poliartrite jew b'oligoartrite estiża ta' inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg, jew fi tfal ta' taht it-12-il sena b'artrite relatata ma' entesite jew artrite psorjatika jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg, jew fi tfal b'psorjażi ta' inqas minn 6 snin jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg.

Mediċini oħra u Benepali

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla qegħdin tiegħu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tużaw xi mediċini oħra (li jinkludu anakinra, abatacept jew sulfasalazine).

Inti jew it-tifel/tifla **m'għandkomx** tużaw Benepali ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra jew abatacept.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa tliet ġimgħat wara it-trattament b'Benepali

Benepali għandu jintuża biss matul it-tqala jekk ikun hemm bżonn ċar tiegħu.

Jekk irċevejt Benepali waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju ogħla li tiegħu infezzjoni. Barra minn hekk, studju partikolari sab aktar difetti mat-twelid meta l-omm kienet irċeviet etanercept waqt it-tqala, meta mqabbel ma' ommijiet li ma kinux irċewew etanercept jew mediċini simili (antagonisti tat-TNF), iżda ma kien hemm l-ebda tip partikolari ta' difett mat-twelid irrapportat. Studju ieħor ma sab l-ebda riskju akbar ta' difetti tat-twelid meta l-omm irċiviet etanercept fit-tqala. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk il-benefiċċji tal-kura humiex akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk trid tredda' waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Benepali. Huwa importanti li inti tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti tal-kura tas-saħħa oħrajn dwar l-użu ta' Benepali waqt it-tqala u t-treddigh qabel it-tarbija tiegħek tirċievi xi tilqima.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli jekk l-użu ta' Benepali fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni.

Benepali fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 25 mg, jiġifieri essenzjalemnt 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Benepali

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk inti thoss li l-effett ta' Benepali hu qawwi wisq jew dgħajef wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar dan.

L-użu f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena jew aktar)

Artrite rewmatojde, artrite psorjatika, u spondiloartrite assjali li tinkludi ankylosing spondylitis

Id-doża normali hi ta' 25 mg mogħtija darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg darba fil-ġimgħa bħala injezzjoni taħt il-gilda.

Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jistabbilixxi frekwenza alternattiva meta għandu jiġi injettat Benepali.

Psorjasi tal-plakka

Id-doża normali hi ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg darba fil-ġimgħa.

Inkella, 50 mg jistgħu jingħataw darbtejn fil-ġimgħa sa 12-il ġimgħa, segwiti minn 25 mg mogħtija darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg darba fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi għal kemm żmien għandek tuża Benepali u jekk għandux ikun hemm kura mill-ġdid skont ir-rispons tiegħek. Jekk Benepali ma jkollux effett fuq il-kundizzjoni tiegħek wara 12-il ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu mnejn jgħidlek tieqaf tuża din il-medicina.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża u l-frekwenza tad-dożagġ għat-tifel/tifla jew l-adolesxent ser tkun tiddependi fuq il-piż tal-ġisem u l-marda. It-tabib tiegħek se jjer jistabbilixxi d-doża korretta għat-tifel/tifla u se jagħti qawwa xierqa ta' etanercept.

Pazjenti pedjatriċi li jiżnu 62.5 kg jew aktar jistgħu jingħataw dożagġ ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa billi tintuża siringa mimlija għal-lest b'doża fissa jew pinna mimlija għal-lest.

Hemm disponibbli prodotti oħrajn li fihom etanercept b'dożagġ adattat għat-tfal.

Għal poliartrite jew għal oligoartrite estiża f'pazjenti minn età ta' sentejn u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, jew artrite relatata ma' entesite jew artrite psorjatika f'pazjenti minn età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, id-doża li ssoltu tingħata hija 25 mg mogħtija darbtejn f'ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba f'ġimgħa.

Għal psorjasi f'pazjenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, id-doża tas-soltu hi ta' 50 mg u għandha tingħata darba f'ġimgħa. Jekk Benepali ma jkollu l-ebda effett fuq il-kundizzjoni tat-tifel/tifla wara 12-il ġimgħa, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tuża din il-medicina.

It-tabib ser jagħtik istruzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u l-kejl tad-doża adattata.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Benepali għandu jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (użu taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Benepali huma pprovduti f'sezzjoni 7 "Istruzzjonijiet għall-użu". Thallatx is-soluzzjoni ta' Benepali ma' xi medicina oħra.

Sabiex jgħinek tiftakar, jista' jkun utli li tikteb fi djarju liema ġurnata (granet) tal-ġimgħa għandu jittiehed Benepali.

Jekk tuża Benepali aktar milli suppost

Jekk haadt aktar Benepali milli suppost (jew billi f'okkażjoni waħda injettajt aktar milli suppost jew billi użajt aktar ta' spiss milli suppost), **kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih**. Dejjem żomm il-kartuna tal-medicina miegħek, anke meta tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Benepali

Jekk tinsa tiehu doża, inti għandek tinjettaha hekk kif tiftakar, hlief meta d-doża skedata tiegħek li jmiss tkun l-għada; f'liema każ inti għandek taqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad kompli billi tinjetta l-medicina fil-jum/jiem li suppost. Jekk ma tiftakarx sal-jum li fih imissek tiehu l-injezzjoni, tihux doża doppja (żewġ doži fl-istess jum) sabiex tagħmel tajjeb għad-doża mitlufa.

Jekk tieqaf tuża Benepali

Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu meta twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin isehh, tinjettax aktar Benepali. **Gharraf lit-tabib tieghek minnufih, jew mur fid-dipartiment tal-emergenza fl-aktar sptar fil-qrib.**

- Jekk issib problemi biex tibla' jew tiehu n-nifs
- Jekk il-wicċ, il-ġriżmejn, l-idejn jew is-saqajn jintefhu
- Thossok nervuż/a jew anzjuż/a, sensazzjonijiet ta' taħbit il-qalb, ħmura f'daqqa fil-ġilda u/jew sensazzjoni ta' shana
- Raxx, ħakk jew horriqija qawwija (irqajja' elevati ta' ġilda ħamra jew pallida li ta' spiss iġġieghlek thokk)

Reazzjonijiet allergiċi serji huma rari. Madankollu, xi sintomi minn dawn t'hawn fuq jistgħu jindikaw reazzjoni allergika għal Benepali, u allura inti għandek tfittex l-attenzjoni medika minnufih.

Effetti sekondarji serji

Jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin, inti jew it-tifel/tifla tieghek jista' jkollkom b'zonn attenzjoni medika urgenti.

- Sinjali ta' **infezzjonijiet serji** (li jinkludu pnemonja, infezzjonijiet profondi tal-ġilda, infezzjonijiet fil-ġogi, u infezzjoni tad-demmi) bħal deni qawwi li jista' jkun akkumpanjat minn soġġla, qtugħ ta' nifs, tertir ta' bard, debbulizza, jew xi parti shuna, ħamra, tenera u bl-uġiġh fuq il-ġilda jew fil-ġogi;
- Sinjali ta' **disturbi fid-demmi**, bħal ħruġ ta' demmi, tbenġil, jew sfurija;
- Sinjali ta' **disturbi fis-sistema nervuża**, bħal tmewwit jew tmemnim, bidla fil-vista, uġiġh fl-ghajnejn, jew bidu ta' dghufija fi driegħ jew riġel;
- Sinjali ta' **insuffiċjenza kardijaka** jew **insuffiċjenza kardijaka li tmur għall-aġġar**, bħal għeja jew qtugħ ta' nifs hekk kif tagħmel xi attività, nefha fl-għekiesi, sensazzjoni fejn thoss l-ghonq jew iż-żaqq mimlija, qtugħ ta' nifs jew soġġla matul il-lejl, id-dwiefer jew ix-xofftejn isiru ta' lewn blu;
- Sinjali ta' **kanċers**: Il-kanċers jistgħu jaffettwaw kwalunkwe parti tal-ġisem inkluż il-ġilda u d-demmi, u sinjali possibbli jiddependu fuq it-tip u l-post tal-kanċer. Dawn is-sinjali jistgħu jinkludu telf fil-piż, deni, nefha (bi jew mingħajr uġiġh), soġġla persistenti, preżenza ta' għoqiedi jew tkabbir ta' korpi estraneji fuq il-ġilda;
- Sinjali ta' **reazzjonijiet awtoimmuni** (fejn isiru antikorpi li jistgħu jagħmlu ħsara lil tessuti normali fil-ġisem) bħal uġiġh, ħakk, dghufija u tehid tan-nifs, raġunament, ħass jew vista b'mod mhux normali.
- Sinjali ta' lupus jew sindromu simili għal-lupus, bħal tibdil fil-piż, raxx persistenti, deni, uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli, jew għeja;
- Sinjali ta' **infjammazzjoni tal-vażi u vini tad-demmi**, bħal uġiġh, deni, ħmura jew shana fil-ġilda, jew ħakk.

Dawn huma effetti rari jew mhux komuni, imma huma kundizzjonijiet serji (fejn xi wħud jistgħu rarement ikunu fatali). Jekk dawn is-sinjali jidhru, għid lit-tabib tieghek minnufih, jew żur id-dipartiment tal-emergenza fl-aktar sptar fil-qrib.

Effetti sekondarji oħra

L-effetti sekondarji magħrufa ta' Benepali jinkludu dawn li ġejjin fi gruppi ta' frekwenza li tonqos:

- **Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Infezzjonijiet (li jinkludu rjiġat, sinusite, bronkite, infezzjonijiet tal-apparat urinarju u infezzjonijiet tal-ġilda); reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu ħruġ ta' demmi, tbenġil, ħmura, ħakk, uġiġh u nefha)tal- (dawn ma jsehhux daqshekk ta' spiss wara l-ewwel xahar tal-kura; xi pazjenti żviluppaw reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni li ntuża reċentement); u wġiġh ta' ras.
- **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Reazzjonijiet allergiċi; deni; raxx; ħakk; antikorpi diretti kontra tessuti normali (il-formazzjoni ta' awto-antikorpi).

- **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Infezzjonijiet serji (li jinkludu pnemonja, infezzjonijiet profondi tal-ġilda, infezzjonijiet tal-ġogi, infezzjoni tad-demm, u infezzjonijiet f' siti differenti); iggravar ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm, għadd baxx ta' newtrofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demm); għadd baxx ta' plejtlits fid-demm; kanċer tal-ġilda (hlief il-melanoma); nefha lokalizzata tal-ġilda (anġioedema); horriqija (irqajja' elevati ta' ġilda hamra jew pallida li hafna drabi jqabbdur il-ħakk); infjammazzjoni tal-ġhajnejn; psorjasi (ġdida jew li tmur għall-aħgar); infjammazzjoni tal-vini/arterji tad-demm li taffettwa bosta organi; zieda fl-enżimi tal-fwied fid-demm (f'pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza taż-zieda fl-enżimi tal-fwied fid-demm hija komuni); bughawwiġ u uġiġh fl-addome, dijarea, telf fil-piż jew demm fl-ippurgar (sinjali ta' problemi tal-musrana).
- **Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)
Reazzjonijiet allergiċi serji (li jinkludu nefha lokalizzata qawwija tal-ġilda u tharħir); limfoma (tip ta' kanċer tad-demm); lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun); melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda); għadd baxx ta' plejtlits, taċ-ċelluli ħomor u taċ-ċelluli bojod; disturb tas-sistema nervuża (b'debbulizza severa fil-muskoli u sinjali u sintomi simili għal dawk ta' sklerozi multipla jew infjammazzjoni tan-nervituri tal-ġhajnejn jew tal-korda spinali); tuberkolozi; bidu mill-ġdid ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb; aċċessjonijiet; sindrome ta' lupus jew bħal ta' lupus (is-sintomi jistgħu jinkludu raxx persistenti, deni, uġiġh fil-ġogi u għeja); raxx tal-ġilda li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir sever tal-ġilda; infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja stess tal-ġisem (epatite awtoimmunitarja; f'pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza hi mhux komuni); disturb fis-sistema immuni li jista' jaffettwa l-pulmun, il-ġilda u l-glandoli limfatiċi żgħar (sarkojdozi), infjammazzjoni jew ċikatriċi tal-pulmun (f'pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza tal-infjammazzjoni jew taċ-ċikatriċi tal-pulmun hi mhux komuni); reazzjonijiet likenojdi (raxx tal-ġilda hamrani fil-vjola bil-ħakk u/jew ħjut bojod fil-griż fuq il-membrani mukużi); infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulozi u infezzjonijiet oħra li jseħhu meta r-reżistenza għall-marda tonqos); eritema multiforme (raxx tal-ġilda infjammatorju); vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-arterji u l-vini tad-demm fil-ġilda); ħsara lin-nervaturi, li tinkludi s-sindrome ta' Guillain-Barré (kundizzjoni serja li tista' taffettwa t-tehid tan-nifs u tagħmel ħsara lill-organi tal-ġisem); ħsara lill-filtri ż-żgħar ġewwa l-kliewi tiegħek li twassal għal funzjoni tal-kliewi batuta (glomerulonefrite).
- **Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)
Il-mudullun jonqos milli jipproduċi ċelluli tad-demm kruċjali; nekrolisi epidermali tossika (kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja).
- **Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda); sarkoma ta' Kaposi (kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda); attivazzjoni eċċessiva ta' ċelluli bojod tad-demm assoċjati ma' infjammazzjoni (sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu); rikorrenza tal-epatite B (infezzjoni tal-fwied); aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (infjammazzjoni u dgħufija tal-muskoli b'raxx tal-ġilda li jiġi magħha); Listeria (infezzjoni batterjali).

Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji u l-frekwenzi tagħhom li ġew osservati fit-tfal u fl-adolesxenti huma simili għal dawk deskritti hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament

permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Benepali

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li toħroġ is-siringa mill-friġġ, **stenna madwar 30 minuta biex tippermetti lis-soluzzjoni ta' Benepali fis-siringa tilhaq it-temperatura tal-kamra**. M'għandek issaħħan bl-ebda mod ieħor. Imbagħad, l-użu immedjat huwa rakkomandat.

Benepali jista' jinħażen barra minn friġġ f' temperaturi sa massimu ta' 30°C għal perjodu waħdieni ta' mhux aktar minn 31 jum, u wara dan il-perjodu, ma għandux jerga' jitpoġġa fi friġġ. Benepali għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 31 jum wara li jinħareġ mill-friġġ. Huwa rakkomandat li inti tniżżel id-data li fiha Benepali tneħħa mill-friġġ u d-data li meta tinqabeż, Benepali għandu jintrema (mhux aktar minn 31 jum wara li jinħareġ mill-friġġ).

Eżamina s-soluzzjoni fis-siringa. Għandha tkun ċara sa ftit opalixxenti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir abjad jew kważi trasparenti ta' proteina. Din id-dehra hi normali għal Benepali. Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm frak ieħor preżenti hlief dak deskritt hawn fuq. Jekk tkun imħasseb dwar id-dehra tas-soluzzjoni, imbagħad ikkuntattja lill-ispiżjar tiegħek għall-għajnuna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Benepali

- Is-sustanza attiva hi etanercept. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 25 mg ta' etanercept.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydrogen phosphate heptahydrate u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Benepali fih is-sodium").

Kif jidher Benepali u l-kontenut tal-pakkett

Benepali jiġi bħala siringa mimlija għal-lest li fiha soluzzjoni ċara sa ftit opalixxenti, mingħajr kulur jew safra ċara għall-injezzjoni (injezzjoni).

Benepali hu disponibbli f'pakketti li fihom 4 siringi mimlija għal-lest, pakketti multipli li fihom 2 kaxxi tal-kartun, kull waħda fiha 4 siringi mimlija għal-lest u pakketti multipli li fihom 6 kaxxi tal-kartun, kull waħda fiha 4 siringi mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun u fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

L-Olanda

Manifattur

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma tibda tuża Benepali u kull darba li jkollok pakkett ġdid. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida.

- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek hlief jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek ikunu wrewk kif tagħti l-injezzjoni.

Siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss fiha doża wahda ta' 25 mg ta' Benepali.

Sib wiċċ imdawwal tajjeb u nadif, u poġġi t-tagħmir kollu li għandek bżonn:

- **Siringa mimlija għal-lest ġdida ta' Benepali**



- **Iċċaqlaqx** bis-saħħa s-siringa mimlija għal-lest.

Mhux inkluzi fil-pakkett:

- **1 swab bl-alkohol, gauze pad u stikk**



- **Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta**



A. Qabel ma tibda

1. Eżamina s-siringa mimlija għal-lest:

Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest wara d-data ta' meta jiskadi.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebs. Il-komponenti fis-siringa mimlija għal-lest jistgħu jkunu nkisru.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew mhux magħluq tajjeb.

2. Eżamina s-soluzzjoni:

Hares lejn il-medicina fis-siringa mimlija għal-lest.

Il-medicina għandha tkun ċara sa f'tit opalxanti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir abjad jew kważi trasparenti ta' proteina.

- **Tużax** is-soluzzjoni jekk tkun bidlet il-kulur, tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm frak ieħor preżenti hlief dak deskritt hawn fuq.

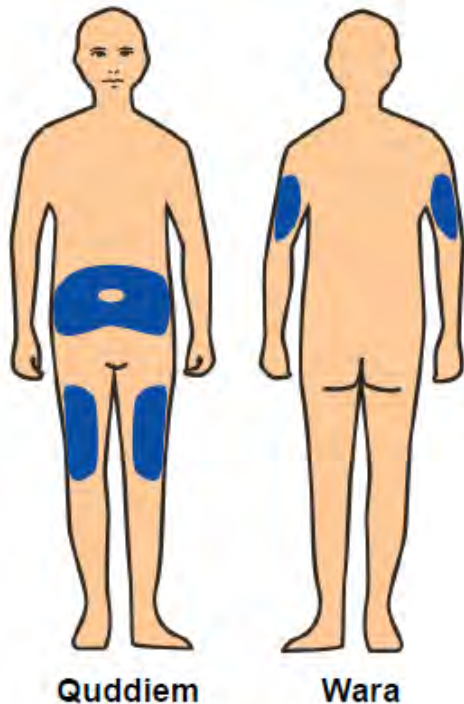
3. Halli l-mediċina tilhaq it-temperatura tal-kamra:

Nehhi siringa mimlija għal-lest wahda mill-frigġ u halli fit-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel tinjetta.

Dan hu importanti għax jagħmel il-mediċina aktar faċli u aktar komda biex tinjettaha.

- **Tnehhix** l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- **Tużax** sorsi ta' shana, bħal microwave jew ilma sħun, biex issaħħan Benepali.

4. Aghżel post fejn tagħti l-injezzjoni:



Is-siringa mimlija għal-lest Benepali hi għal injezzjoni taht il-ġilda. Għandha tiġi injettata fil-koxxa, fiż-żaqq, jew fuq in-naha ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ (ara l-istampa fuq ix-xellug).

Ibdel is-sit għal kull injezzjoni.

Jekk qed tinjetta fiż-żaqq, aghżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

- **Tinjettax** f'żoni li jkunu homor, ibsin, imbenġla, jew teneri.
- **Tinjettax** go ċikatriċi jew stretch marks.
- Jekk għandek il-psorjasi, **tinjettax** direttament go kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellghin, hoxnin, homor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.

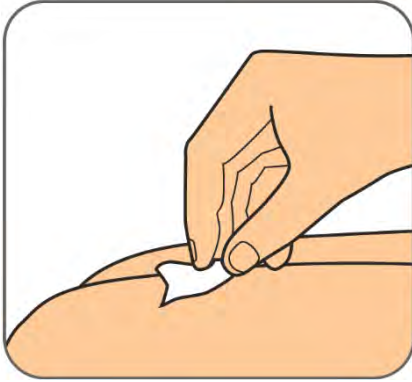
B. Passi biex tinjetta

Pass 1:



Ahsel idejk bis-sapun u l-ilma.

Pass 2:

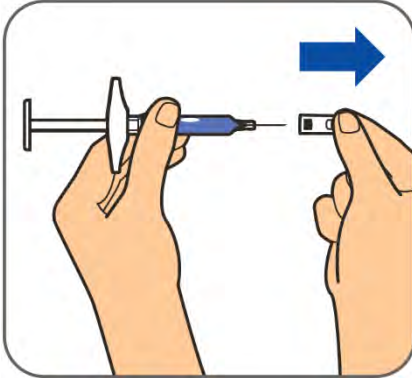


Imsah il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni bi swab bl-alkohol.

Ara “Aghżel post għall-injezzjoni” għal gwida biex tagħżel sit tal-injezzjoni.

- **Tmissx** din iż-żona mill-ġdid qabel ma tagħti l-injezzjoni.

Pass 3:



Iġbed l-ghatu tal-labra dritt 'il fuq u armih f'kontenitur għall-iskart jew kontenitur għal oġġetti bil-ponta.

Ara “Aghżel post għall-injezzjoni” għal gwida dwar kif għandek tagħżel sit tal-injezzjoni.

- **Tilwix** u tghawwiġx l-ghatu tal-labra waqt li tkun qed tnehhih, għax dan jista' jagħmel ħsara lil-labra.
- **Tmissx** il-last tal-plaġer waqt li tkun qed tneħhi l-ghatu tal-labra.
- **Qatt m'għandek terġa' tagħmel l-ghatu tal-labra f'postu.**

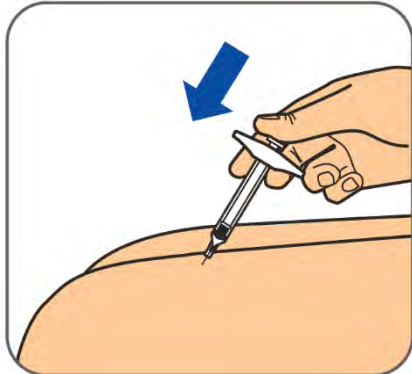
Pass 4:



Bil-mod oqros tinja tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni mnaddaf. Żomm is-siringa mimlija għal-lest f'angolu ta' 45 mal-ġilda. B'moviment mgħaġġel qisek qed titfa' dart, dahhal il-labra kompletament ġol-ġilda.

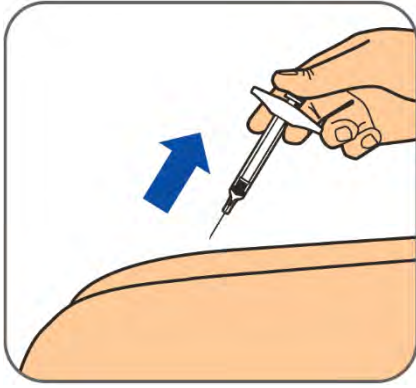
Tista' terhi l-ġilda li kont qed toqros wara l-labra tkun iddahhlet kompletament.

Pass 5:



Bil-mod imbotta l-plaġer 'l isfel biex tinjetta s-soluzzjoni kollha ta' Benepali.

Pass 6:



Meta s-siringa tkun vojta, nehhi l-labra minn ġol-ġilda fl-istess angolu kif tkun iddahhlet.

- **Qatt** m'ghandek terġa' tpogġi l-ġhatu lura f'postu fuq il-labra. Li terġa' tpogġi l-ġhatu lura f'postu fuq il-labra, jista' jwassal għal korriment minhabba tingiża bil-labra.

Rimi:



Armi s-siringa kollha f'kontenitur approvat maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati.

Iċċekkja mal-fornitur fil-qasam mediku tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tarmi kif suppost kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati mimli. Kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati jistgħu jinxtraw mill-ispiżerija lokali tiegħek.

- **M'ghandekx** tarmi l-kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati fil-barmil taż-żibel tad-dar.
- **Tirriċiklax.**
- **Tużax** mill-ġdid is-siringa mimlija għal-lest ta' Benepali.
- **Dejjem żomm il-kontenitur fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.**

C. Kif tiehu hsieb is-sit tal-injezzjoni

Jekk ikun hemm ħruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni, għafas pad tal-garża fuq is-sit tal-injezzjoni.

- **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni.

Jekk ikun hemm bżonn, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest etanercept

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik ukoll Kard tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti jehtiegħ li tkun taf dwarha qabel u matul il-kura b'Benepali.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lil tifel/tifla li jinsab/tinsab taħt il-kura tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek jew tat-tifel/tifla li jinsabu taħt il-kura tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Benepali u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benepali
3. Kif għandek tuża Benepali
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Benepali
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu (Ara l-folja ta' wara)

1. X'inhum Benepali u għalxiex jintuża

Benepali fih is-sustanza attiva etanercept.

Benepali hu medicina magħmula minn żewġ proteini umani. Hi timblokka l-attività ta' proteina oħra fil-ġisem li tikkaguna l-infjammazzjoni. Benepali jahdem billi jnaqqas l-infjammazzjoni assoċjata ma' ċertu mard.

Fl-adulti (ta' 18-il sena jew aktar), Benepali jista' jintuża għal:

- artrite rewmatojde **moderata jew severa**;
- **artrite psorjatika**;
- **spondiloartrite assjali** severa li tinkludi **ankylosing spondylitis**;
- **psorjasi tal-plakka** moderata jew severa.

F'kull każ fejn jintuża Benepali, ġeneralment meta kuri użati komunament ma jkunux ħadmu tajjeb biżżejjed jew mhuwiex adattati għalik.

Għal **artrite rewmatojde**, Benepali ġeneralment jintuża flimkien ma' methotrexate, għalkemm jista' jintuża waħdu jekk il-kura b'methotrexate ma tkunx adattata għalik. Kemm jekk jintuża waħdu jew flimkien ma' methotrexate, Benepali jista' jnaqqas il-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata mill-artrite rewmatojde u jtejjeb il-hila tiegħek biex tagħmel l-attivitàjiet normali ta' kuljum.

Għal pazjenti li għandhom **artrite psorjatika** b'involvement f'ħafna ġogi, Benepali jista' jtejjeb il-hila tiegħek biex twettaq l-attivitàjiet normali ta' kuljum.

Għal pazjenti li għandhom **ħafna ġogi simmetriċi li juġġghom jew li jkunu minfuhin** (eż. l-idejn, il-polzjiet u s-saqajn), Benepali jista' jgħin biex inaqas il-ħsara strutturali kkawżata mill-marda lil daww il-ġogi.

Benepali jinghata wkoll b'riċetta għall-kura tal-mard li ġej fit-tfal u fl-adolexxenti:

- Għat-tipi li ġejjin ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġh meta l-kura b'methotrexate ma tkunx ħadmet tajjeb biżżejjed jew ma tkunx adegwata għalihom:
- Poliartrite (fattur rewmatojde pożittiv jew negattiv) u oligoartrite estiża f'pazjenti li għandhom minn sentejn 'il fuq u li jiżnu 62.5 kg jew aktar.
- Artrite psorjatika f'pazjenti mill-età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar.
- Għal artrite relatata ma' entesite f'pazjenti mill-età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar meta kuri oħrajn użati b'mod komuni ma jkunux ħadmu tajjeb biżżejjed jew ma jkunux adegwati għalihom.
- Psorjasi tal-plakka severa f'pazjenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu 62.5 kg jew aktar li kellhom rispons inadegwat għal (jew li ma jistgħux jiehdu) fototerapiji jew terapiji sistemiċi oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benepali

Tużax Benepali

- jekk inti, jew it-tifel/tifla li qed tiehu ħsieb, **allergiku** għal **etanercept** jew għal xi **sustanza oħra ta'** din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk inti jew it-tifel/tifla jkollkom reazzjonijiet allergiċi bħal għafis tas-sider, tharhir, sturdament jew raxx, tinjettax aktar Benepali, u ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom, jew tinsabu f'riskju li tiżviluppaw **infezzjoni tad-demmserja** li tissegħja sepsis. Jekk m'intix żgur, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.
- jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom **infezzjoni ta' kwalunkwe tip**. Jekk m'intix żgur, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib tiegħek qabel tiehu Benepali.

- **Reazzjonijiet allergiċi:** Jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom reazzjonijiet allergiċi bħal dwejjajq fis-sider, tharhir, sturdament jew raxx, tinjettax aktar Benepali, u ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- **Infezzjonijiet/operazzjoni:** Jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw xi infezzjoni ġdida, jew ser ikollkom intervent kirurġiku maġġuri, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jagħmel monitoraġġ tal-kura b'Benepali.
- **Infezzjonijiet/dijabete:** Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom storja ta' infezzjonijiet rikorrenti, jew tbatu mid-dijabete jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjoni.
- **Infezzjonijiet/monitoraġġ:** Għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe vvjaġġar riċenti 'il barra mir-reġjun Ewropew. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tertir ta' bard jew sogħla, avża lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli jimmonitorja lilek jew it-tifel/tifla għall-preżenza ta' infezzjonijiet wara li tieqaf tuża Benepali.
- **Tuberkulożi:** Minhabba li każijiet ta' tuberkulożi kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'Benepali, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulożi qabel ma jibda l-kura b'Benepali. Dan jista' jinkludi storja medika dettaljata, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberculin. Id-data ta' meta jsiru dawn it-testijiet għandha tkun irregistrata fuq il-Kard tal-Pazjent. Hu importanti ħafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla qatt kellek it-tuberkulożi, jew kont qrib ta' xi hadd li kellu t-tuberkulożi. Jekk sintomi ta' tuberkulożi (bħal sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- **Epatite B:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom jew qatt kellek l-epatite B. It-tabib tieghek għandu jittestja għall-preżenza ta' infezzjoni ta' epatite B qabel ma inti jew it-tifel/tifla tibdew il-kura b'Benepali. Il-kura b'Benepali tista' tirriżulta fl-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li qabel kienu infettati bil-virus tal-epatite B. Jekk dan isehh, għandek tieqaf milli tkompli tuża Benepali.
- **Epatite Ċ:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom epatite Ċ. Għandu mnejn li t-tabib tieghek ikun jistgħu li jsir monitoraġġ tal-kura b'Benepali f'każ li l-infezzjoni tmur għall-aġar.
- **Disturbi tad-demem:** Fittex parir mediku minnufih jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom xi sinjali jew sintomi bħal deni persistenti, uġiġh fil-griżmejn, tbengi, hrug ta' demm jew sfurija. Sintomi bħal dawn jistgħu jindikaw l-eżistenza ta' disturbi tad-demem li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja, li jistgħu jehtiegu t-twaqqif ta' Benepali.
- **Disturbi tas-sistema nervuża u tal-ġhajnejn:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom sklerozi multipla, newrite ottika (infjammazzjoni tan-nervi tal-ġhajnejn) jew majelite trasversali (infjammazzjoni tal-korda spinali). It-tabib tieghek ser jistabbilixxi jekk Benepali huwiex il-kura adattata.
- **Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, peress li Benepali jehtieġ li jintuża b'kawtela f'dawn iċ-ċirkostanzi.
- **Kanċer:** Ghid lit-tabib tieghek jekk għandek jew qatt kellek limfoma (tip ta' kanċer tad-demem) jew kwalunkwe kanċer ieħor, qabel ma tingħata Benepali. Pazjenti b'artrite rewmatojde severa, li kellhom il-marda għal żmien twil, jistgħu jkunu f'riskju ogħla mill-medja li jiżviluppaw limfoma. Tfal u adulti li jkunu qed jieħdu Benepali jista' jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw limfoma jew kanċer ieħor. Xi pazjenti tfal u adolexxenti li rċievu etanercept jew mediċini oħrajn li jahdmu bl-istess mod bħal etanercept, żviluppaw kankrijiet li jinkludu tipi mhux tas-soltu, li xi kultant irriżultaw f'mewt. Xi pazjenti li kienu qed jirċievu Benepali żviluppaw kankrijiet tal-ġilda. Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw kwalunkwe tibdil fid-dehra tal-ġilda jew xi formazzjoni morbuża fuq il-ġilda.
- **Ġidri r-riħ:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tkunu esposti għall-ġidri r-riħ meta tkun qed tuża Benepali. It-tabib tieghek ser jistabbilixxi jekk kura preventiva għall-ġidri r-riħ hix adattata.
- **Abbuż tal-alkohol:** Benepali m'għandux jintuża għall-kura ta' epatite marbuta mal-abbuż tal-alkohol. Jekk jogħġbok ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla taht il-kura tieghek għandkom storja medika ta' abbuż tal-alkohol.
- **Granulomatozi ta' Wegener:** Benepali mhuwiex rakkomandat għall-kura ta' granulomatozi ta' Wegener, marda rari infjammatorja. Jekk inti jew it-tifel/tifla taht il-kura tieghek ikollkom granulomatozi ta' Wegener, kellek lit-tabib tieghek.
- **Mediċini anti-dijabetiċi:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom id-dijabete jew jekk qed tiehu mediċini għall-kura tad-dijabete. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi jekk inti jew it-tifel/tifla jkollokom bżonn inqas mediċina anti-dijabetika meta tkunu qed tiehu Benepali.
- **Vaċċinazzjonijiet:** Xi vaċċinazzjonijiet, bħal vaċċin tal-poljo orali, m'għandhomx jingħataw meta jkun qed jintuża Benepali. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tirċievu xi vaċċinazzjonijiet.

Tfal u adolexxenti

Benepali mhuwiex indikat għall-użu fi tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 62.5 kg.

- **Vaċċinazzjonijiet:** Jekk ikun possibbli, it-tfal għandhom ikunu ngħataw it-tilqim kollu qabel ma jużaw Benepali. Xi vaċċinazzjonijiet, bħal vaċċin tal-poljo orali, m'għandhomx jingħataw meta jkun qed jintuża Benepali. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tirċievu xi vaċċinazzjonijiet.

Normalment Benepali ma għandux jintuża fi tfal b'poliartrite jew b'oligoartrite estiża ta' inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg, jew fi tfal ta' taht it-12-il sena b'artrite relatata ma' entesite jew artrite psorjatika jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg, jew fi tfal b'psorjażi ta' inqas minn 6 snin jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg.

Mediċini oħra u Benepali

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla qegħdin tiegħu, haċtu dan l-aħħar jew tistgħu tużaw xi mediċini oħra (li jinkludu anakinra, abatacept jew sulfasalazine).

Inti jew it-tifel/tifla **m'għandkomx** tużaw Benepali ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra jew abatacept.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa tliet ġimgħat wara it-trattament b'Benepali

Benepali għandu jintuża biss matul it-tqala jekk ikun hemm bżonn ċar tiegħu.

Jekk irċevejt Benepali waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju ogħla li tiegħu infezzjoni. Barra minn hekk, studju partikolari sab aktar difetti mat-twelid meta l-omm kienet irċeviet etanercept waqt it-tqala, meta mqabbel ma' ommijiet li ma kinux irċewew etanercept jew mediċini simili (antagonisti tat-TNF), iżda ma kien hemm l-ebda tip partikolari ta' difetti mat-twelid irrapportat. Studju ieħor ma sab l-ebda riskju akbar ta' difetti tat-twelid meta l-omm irċiviet etanercept fit-tqala. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk il-benefiċċji tal-kura humiex akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk trid tredda' waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Benepali. Huwa importanti li inti tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti tal-kura tas-saħħa oħrajn dwar l-użu ta' Benepali waqt it-tqala u t-treddigh qabel it-tarbija tiegħek tirċievi xi tilqima.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli jekk l-użu ta' Benepali fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni.

Benepali fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 50 mg, jiġifieri essenzjalemnt 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Benepali

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk inti thoss li l-effett ta' Benepali hu qawwi wisq jew dgħajjed wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar dan.

L-użu f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena jew aktar)

Artrite rewmatojde, artrite psorjatika, u spondiloartrite assjali li tinkludi ankylosing spondylitis

Id-doża normali hi ta' 50 mg darba fil-ġimgħa bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jistabbilixxi frekwenza alternattiva meta għandu jiġi injettat Benepali.

Psorjasi tal-plakka

Id-doża normali hi ta' 50 mg darba fil-ġimgħa.

Inkella, 50 mg jistgħu jingħataw darbtejn fil-ġimgħa sa 12-il ġimgħa, segwiti minn 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi għal kemm żmien għandek tuża Benepali u jekk għandux ikun hemm kura mill-ġdid skont ir-rispons tiegħek. Jekk Benepali ma jkollux effett fuq il-kundizzjoni tiegħek wara 12-il ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu mnejn jgħidlek tieqaf tuża din il-medicina.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża u l-frekwenza tad-dożaġġ għat-tifel/tifla jew l-adolesxent ser tkun tiddependi fuq il-piż tal-ġisem u l-marda. It-tabib tiegħek se jjer jistabbilixxi d-doża korretta għat-tifel/tifla u se jagħti qawwa xierqa ta' etanercept.

Pazjenti pedjatriċi li jiżnu 62.5 kg jew aktar jistgħu jingħataw dożaġġ ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa billi tintuża siringa mimlija għal-lest b'doża fissa jew pinna mimlija għal-lest.

Hemm disponibbli prodotti oħrajn li fihom etanercept b'dożaġġ adattat għat-tfal.

Għal poliartrite jew għal oligoartrite estiża f'pazjenti minn età ta' sentejn u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, jew artrite relatata ma' entesite jew artrite psorjatika f'pazjenti minn età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, id-doża li ssoltu tingħata hija 25 mg mogħtija darbtejn f'ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba f'ġimgħa.

Għal psorjasi f'pazjenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, id-doża tas-soltu hi ta' 50 mg u għandha tingħata darba f'ġimgħa. Jekk Benepali ma jkollu l-ebda effett fuq il-kundizzjoni tat-tifel/tifla wara 12-il ġimgħa, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tuża din il-medicina.

It-tabib ser jagħtik istruzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u l-kejl tad-doża adattata.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Benepali għandu jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (użu taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Benepali huma pprovduti f'sezzjoni 7

"Istruzzjonijiet għall-użu". Thallatx is-soluzzjoni ta' Benepali ma' xi medicina oħra.

Sabiex jgħinek tiftakar, jista' jkun utli li tikteb fi djarju liema ġurnata (granet) tal-ġimgħa għandu jittiehed Benepali.

Jekk tuża Benepali aktar milli suppost

Jekk hadt aktar Benepali milli suppost (jew billi f'okkażjoni waħda injettajt aktar milli suppost jew billi użajt aktar ta' spiss milli suppost), **kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih.** Dejjem żomm il-kartuna tal-medicina miegħek, anke meta tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Benepali

Jekk tinsa tiehu doża, inti għandek tinjettaha hekk kif tiftakar, hlief meta d-doża skedata tiegħek li jmiss tkun l-ghada; f'liema każ inti għandek taqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad kompli billi tinjetta l-medicina fil-jum/jiem li suppost. Jekk ma tiftakarx sal-jum li fih imissek tiehu l-injezzjoni, tihux doża doppja (żewġ doži fl-istess jum) sabiex tagħmel tajjeb għad-doża mitlufa.

Jekk tieqaf tuża Benepali

Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu meta twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin isehh, tinjettax aktar Benepali. **Gharraf lit-tabib tieghek minnufih, jew mur fid-dipartiment tal-emergenza fl-aktar sptar fil-qrib.**

- Jekk issib problemi biex tibla' jew tiehu n-nifs
- Jekk il-wieċ, il-ġriżmejn, l-idejn jew is-saqajn jintefhu
- Thossok nervuż/a jew anzjuż/a, sensazzjonijiet ta' taħbit il-qalb, ħmura f'daqqa fil-ġilda u/jew sensazzjoni ta' shana
- Raxx, ħakk jew horriqija qawwija (irqajja' elevati ta' ġilda ħamra jew pallida li ta' spiss iġġieghlek thokk)

Reazzjonijiet allergiċi serji huma rari. Madankollu, xi sintomi minn dawn t'hawn fuq jistgħu jindikaw reazzjoni allergika għal Benepali, u allura inti għandek tfittex l-attenzjoni medika minnufih.

Effetti sekondarji serji

Jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin, inti jew it-tifel/tifla tieghek jista' jkollkom b'zonn attenzjoni medika urgenti.

- Sinjali ta' **infezzjonijiet serji** (li jinkludu pnemonja, infezzjonijiet profondi tal-ġilda, infezzjonijiet fil-gogi, u infezzjoni tad-demm) bħal deni qawwi li jista' jkun akkumpanjat minn soġġla, qtugħ ta' nifs, tertir ta' bard, debbulizza, jew xi parti shuna, ħamra, tenera u bl-uġiegh fuq il-ġilda jew fil-gogi;
- Sinjali ta' **disturbi fid-demm**, bħal ħruġ ta' demm, tbengil, jew sfurija;
- Sinjali ta' **disturbi fis-sistema nervuża**, bħal tmewwit jew tmemnim, bidla fil-vista, uġiegh fl-għajnejn, jew bidu ta' dgħufija fi driegħ jew riġel;
- Sinjali ta' **insuffiċjenza kardijaka** jew **insuffiċjenza kardijaka li tmur għall-agħar**, bħal għeja jew qtugħ ta' nifs hekk kif tagħmel xi attività, nefha fl-għekiesi, sensazzjoni fejn thoss l-għonq jew iż-żaqq mimlija, qtugħ ta' nifs jew soġġla matul il-lejl, id-dwiefer jew ix-xofftejn isiru ta' lewn blu;
- Sinjali ta' **kanċers**: Il-kanċers jistgħu jaffettwaw kwalunkwe parti tal-ġisem inkluż il-ġilda u d-demm, u sinjali possibbli jiddependu fuq it-tip u l-post tal-kanċer. Dawn is-sinjali jistgħu jinkludu telf fil-piż, deni, nefha (bi jew mingħajr uġiegh), soġġla persistenti, preżenza ta' għoqiedi jew tkabbir ta' korpi estraneji fuq il-ġilda;
- Sinjali ta' **reazzjonijiet awtoimmuni** (fejn isiru antikorpi li jistgħu jagħmlu ħsara lil tessuti normali fil-ġisem) bħal uġiegh, ħakk, dgħufija u tehid tan-nifs, raġunament, ħass jew vista b'mod mhux normali.
- Sinjali ta' lupus jew sindromu simili għal-lupus, bħal tibdil fil-piż, raxx persistenti, deni, uġiegh fil-gogi jew fil-muskoli, jew għeja;
- Sinjali ta' **infjammazzjoni tal-vażi u vini tad-demm**, bħal uġiegh, deni, ħmura jew shana fil-ġilda, jew ħakk.

Dawn huma effetti rari jew mhux komuni, imma huma kundizzjonijiet serji (fejn xi wħud jistgħu rarement ikunu fatali). Jekk dawn is-sinjali jidhru, għid lit-tabib tieghek minnufih, jew żur id-dipartiment tal-emergenza fl-aktar sptar fil-qrib.

Effetti sekondarji oħra

L-effetti sekondarji magħrufa ta' Benepali jinkludu dawn li ġejjin fi gruppi ta' frekwenza li tonqos:

- **Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Infezzjonijiet (li jinkludu rjiħat, sinusite, bronkite, infezzjonijiet tal-apparat urinarju u infezzjonijiet tal-ġilda); reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu ħruġ ta' demm, tbengil, ħmura, ħakk, uġiegh u nefha)tal- (dawn ma jsehhux daqshekk ta' spiss wara l-ewwel xahar tal-kura; xi pazjenti żviluppaw reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni li ntuża reċentement); u wġiegh ta' ras.
- **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
Reazzjonijiet allergiċi; deni; raxx; ħakk; antikorpi diretti kontra tessuti normali (il-formazzjoni

ta' awto-antikorpi).

- **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Infezzjonijiet serji (li jinkludu pnemonja, infezzjonijiet profondi tal-ġilda, infezzjonijiet tal-ġogi, infezzjoni tad-demm, u infezzjonijiet f' siti differenti); iggravar ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm, għadd baxx ta' newtrofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demm); għadd baxx ta' plejtlits fid-demm; kanċer tal-ġilda (hlief il-melanoma); nefha lokalizzata tal-ġilda (angjoedema); horriqija (irqajja' elevati ta' ġilda hamra jew pallida li hafna drabi jqabbdur il-hakk); infjammazzjoni tal-ghajnejn; psorjasi (gdida jew li tmur għall-agħar); infjammazzjoni tal-vini/arterji tad-demm li taffettwa bosta organi; zieda fl-enżimi tal-fwied fid-demm (f'pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza taż-zieda fl-enżimi tal-fwied fid-demm hija komuni); bughawwiġ u uġigh fl-addome, dijarea, telf fil-piż jew demm fl-ippurgar (sinjali ta' problemi tal-musrana).
- **Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)
Reazzjonijiet allergiċi serji (li jinkludu nefha lokalizzata qawwija tal-ġilda u tharħir); limfoma (tip ta' kanċer tad-demm); lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun); melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda); għadd baxx ta' plejtlits, taċ-ċelluli ħomor u taċ-ċelluli bojod; disturb tas-sistema nervuża (b'debbulizza severa fil-muskoli u sinjali u sintomi simili għal dawg ta' sklerozi multipla jew infjammazzjoni tan-nervituri tal-ghajnejn jew tal-korda spinali); tuberkolozi; bidu mill-gdid ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb; aċċessjonijiet; sindrome ta' lupus jew bħal ta' lupus (is-sintomi jistgħu jinkludu raxx persistenti, deni, uġigh fil-ġogi u gheja); raxx tal-ġilda li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir sever tal-ġilda; infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja stess tal-ġisem (epatite awtoimmunitarja; f'pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza hi mhux komuni); disturb fis-sistema immuni li jista' jaffettwa l-pulmun, il-ġilda u l-glandoli limfatiċi żgħar (sarkojdozi), infjammazzjoni jew ċikatriċi tal-pulmun (f'pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza tal-infjammazzjoni jew taċ-ċikatriċi tal-pulmun hi mhux komuni); reazzjonijiet likenojdi (raxx tal-ġilda hamrani fil-vjola bil-hakk u/jew ħjut bojod fil-griż fuq il-membrani mukużi); infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulozi u infezzjonijiet oħra li jseħhu meta r-reżistenza għall-marda tonqos); eritema multiforme (raxx tal-ġilda infjammatorju); vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-arterji u l-vini tad-demm fil-ġilda); ħsara lin-nervaturi, li tinkludi s-sindrome ta' Guillain-Barré (kundizzjoni serja li tista' taffettwa t-tehid tan-nifs u tagħmel ħsara lill-organi tal-ġisem); ħsara lill-filtri ż-żgħar għewwa l-kliewi tiegħek li twassal għal funzjoni tal-kliewi batuta (glomerulonefrite).
- **Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)
Il-mudullun jonqos milli jipproduċi ċelluli tad-demm kruċjali; nekrolisi epidermali tossika (kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja).
- **Mhux magħruf** (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)
Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda); sarkoma ta' Kaposi (kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda); attivazzjoni eċċessiva ta' ċelluli bojod tad-demm assoċjati ma' infjammazzjoni (sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu); rikorrenza tal-epatite B (infezzjoni tal-fwied); aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (infjammazzjoni u dgħufija tal-muskoli b'raxx tal-ġilda li jiġi magħha); Listeria (infezzjoni batterjali).

Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolessenti

L-effetti sekondarji u l-frekwenzi tagħhom li ġew osservati fit-tfal u fl-adolessenti huma simili għal dawg deskritti hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament

permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Benepali

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li toħroġ is-siringa mill-friġġ, **stenna madwar 30 minuta biex tippermetti lis-soluzzjoni ta' Benepali fis-siringa tilhaq it-temperatura tal-kamra**. M'għandek issaħħan bl-ebda mod ieħor. Imbagħad, l-użu immedjat huwa rakkomandat.

Benepali jista' jinħażen barra minn friġġ f'temperaturi sa massimu ta' 30°C għal perjodu waħdieni ta' mhux aktar minn 31 jum, u wara dan il-perjodu, ma għandux jerga' jitpoġġa fi friġġ. Benepali għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 31 jum wara li jinħareġ mill-friġġ. Huwa rakkomandat li inti tniżżel id-data li fiha Benepali tneħħa mill-friġġ u d-data li meta tinqabeż, Benepali għandu jintrema (mhux aktar minn 31 jum wara li jinħareġ mill-friġġ).

Eżamina s-soluzzjoni fis-siringa. Għandha tkun ċara sa ftit opalixxenti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir abjad jew kważi trasparenti ta' proteina. Din id-dehra hi normali għal Benepali. Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm frak ieħor preżenti hlief dak deskritt hawn fuq. Jekk tkun imħasseb dwar id-dehra tas-soluzzjoni, imbagħad ikkuntattja lill-ispiżjar tiegħek għall-għajnuna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Benepali

- Is-sustanza attiva hi etanercept. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydrogen phosphate heptahydrate u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Benepali fih is-sodium").

Kif jidher Benepali u l-kontenut tal-pakkett

Benepali jiġi bħala siringa mimlija għal-lest li fiha soluzzjoni ċara sa ftit opalixxenti, mingħajr kulur jew safra ċara għall-injezzjoni (injezzjoni).

Benepali hu disponibbli f'pakketti li fihom 4 siringi mimlija għal-lest u pakketti multipli li jikkonsistu minn 3 kartuni, kull waħda tikkonsisti minn 4 siringi mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fuq is-saq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Manifattur

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma tibda tuża Benepali u kull darba li jkollok pakkett ġdid. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida.

- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek hlief jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek ikunu wrewk kif tagħti l-injezzjoni.

Siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss fiha doża wahda ta' 50 mg ta' Benepali.

Sib wiċċ imdawwal tajjeb u nadif, u poġġi t-tagħmir kollu li għandek bżonn:

- **Siringa mimlija għal-lest ġdida ta' Benepali**



- **Iċċaqlaqx** bis-saħħa s-siringa mimlija għal-lest.

Mhux inkluzi fil-pakkett:

- **1 swab bl-alkoħol, gauze pad u stikk**



- **Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta**



A. Qabel ma tibda

1. Eżamina s-siringa mimlija għal-lest:

Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest wara d-data ta' meta jiskadi.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebs. Il-komponenti fis-siringa mimlija għal-lest jistgħu jkunu nkisru.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew mhux magħluq tajjeb.

2. Eżamina s-soluzzjoni:

Hares lejn il-mediċina fis-siringa mimlija għal-lest.

Il-mediċina għandha tkun ċara sa f'tit opalexxenti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir abjad jew kważi trasparenti ta' proteina.

- **Tużax** is-soluzzjoni jekk tkun bidlet il-kulur, tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm frak ieħor preżenti hlief dak deskritt hawn fuq.

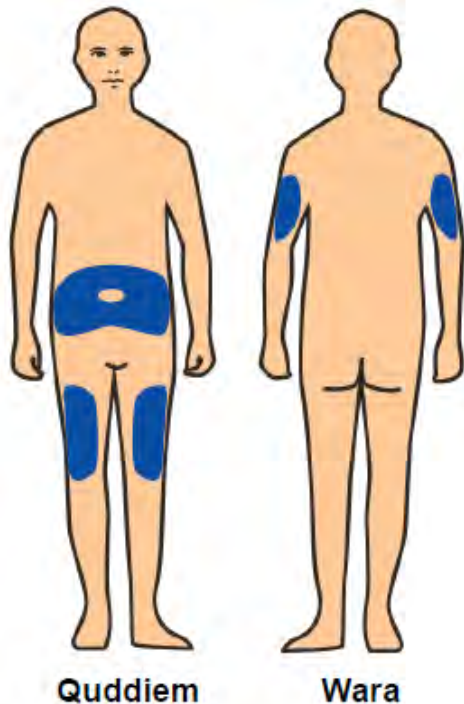
3. Halli l-mediċina tilhaq it-temperatura tal-kamra:

Nehhi siringa mimlija għal-lest wahda mill-frigġ u halli fit-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel tinjetta.

Dan hu importanti għax jagħmel il-mediċina aktar faċli u aktar komda biex tinjettaha.

- **Tnehhix** l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- **Tużax** sorsi ta' shana, bħal microwave jew ilma sħun, biex issaħħan Benepali.

4. Aghżel post fejn tagħti l-injezzjoni:



Is-siringa mimlija għal-lest Benepali hi għal injezzjoni taht il-ġilda. Għandha tiġi injettata fil-koxxa, fiż-żaqq, jew fuq in-naha ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ (ara l-istampa fuq ix-xellug).

Ibdel is-sit għal kull injezzjoni.

Jekk qed tinjetta fiż-żaqq, aghżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

- **Tinjettax** f'żoni li jkunu homor, ibsin, imbenġla, jew teneri.
- **Tinjettax** go ċikatriċi jew stretch marks.
- Jekk għandek il-psorjasi, **tinjettax** direttament go kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellghin, hoxnin, homor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.

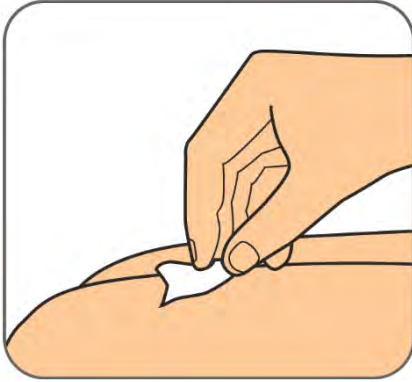
B. Passi biex tinjetta

Pass 1:



Ahsel idejk bis-sapun u l-ilma.

Pass 2:

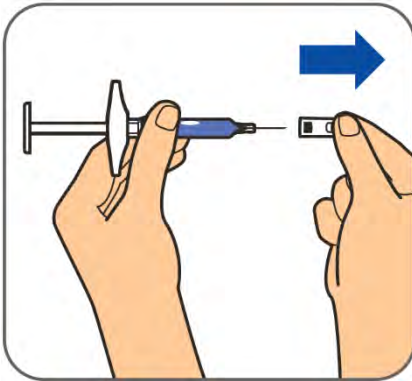


Imsah il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni bi swab bl-alkohol.

Ara “Aghżel post għall-injezzjoni” għal gwida biex tagħżel sit tal-injezzjoni.

- **Tmissx** din iż-żona mill-ġdid qabel ma tagħti l-injezzjoni.

Pass 3:



Iġbed l-ghatu tal-labra dritt 'il fuq u armih f'kontenitur għall-iskart jew kontenitur għal oġġetti bil-ponta.

Ara “Aghżel post għall-injezzjoni” għal gwida dwar kif għandek tagħżel sit tal-injezzjoni.

- **Tilwix** u tghawwiġx l-ghatu tal-labra waqt li tkun qed tnehhih, għax dan jista' jagħmel ħsara lil-labra.
- **Tmissx** il-lastta tal-plaġer waqt li tkun qed tneħhi l-ghatu tal-labra.
- **Qatt m'għandek terġa' tagħmel l-ghatu tal-labra f'postu.**

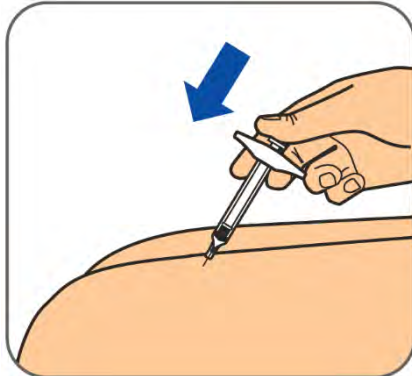
Pass 4:



Bil-mod oqros tinja tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni mnaddaf. Żomm is-siringa mimlija għal-lest f'angolu ta' 45 mal-ġilda. B'moviment mgħaġġel qisek qed titfa' dart, dahhal il-labra kompletament ġol-ġilda.

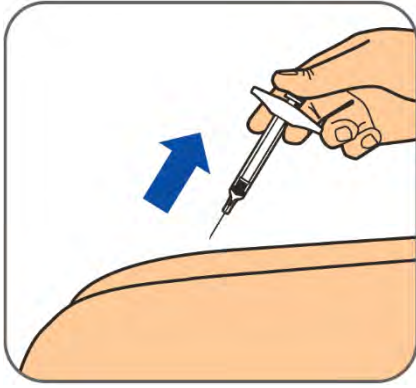
Tista' terhi l-ġilda li kont qed toqros wara l-labra tkun iddahhlet kompletament.

Pass 5:



Bil-mod imbotta l-plaġer 'l isfel biex tinjetta s-soluzzjoni kollha ta' Benepali.

Pass 6:



Meta s-siringa tkun vojta, nehhi l-labra minn ġol-ġilda fl-istess angolu kif tkun iddahhlet.

- **Qatt** m'ghandek terġa' tpogġi l-ġhatu lura f'postu fuq il-labra. Li terġa' tpogġi l-ġhatu lura f'postu fuq il-labra, jista' jwassal għal korriment minhabba tingiża bil-labra.

Rimi:



Armi s-siringa kollha f'kontenitur approvat maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati.

Iċċekkja mal-fornitur fil-qasam mediku tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tarmi kif suppost kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati mimli. Kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati jistgħu jinxtraw mill-ispiżerija lokali tiegħek.

- **M'ghandekx** tarmi l-kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati fil-barmil taż-żibel tad-dar.
- **Tirriċiklax.**
- **Tużax** mill-ġdid is-siringa mimlija għal-lest ta' Benepali.
- **Dejjem żomm il-kontenitur fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.**

C. Kif tiehu hsieb is-sit tal-injezzjoni

Jekk ikun hemm hrug ta' demm fis-sit tal-injezzjoni, għafas pad tal-garża fuq is-sit tal-injezzjoni.

- **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni.

Jekk ikun hemm bżonn, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Benepali 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest etanercept

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik ukoll Kard tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti jehtiegħ li tkun taf dwarha qabel u matul il-kura b'Benepali.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek jew lil tifel/tifla li jinsab/tinsab taħt il-kura tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek jew tat-tifel/tifla li jinsabu taħt il-kura tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Benepali u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benepali
3. Kif għandek tuża Benepali
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Benepali
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu (Ara l-folja ta' wara)

1. X'inhum Benepali u għalxiex jintuża

Benepali fih is-sustanza attiva etanercept.

Benepali hu medicina magħmula minn żewġ proteini umani. Hi timblokka l-attività ta' proteina oħra fil-ġisem li tikkaguna l-infjammazzjoni. Benepali jahdem billi jnaqqas l-infjammazzjoni assoċjata ma' ċertu mard.

Fl-adulti (ta' 18-il sena jew aktar), Benepali jista' jintuża għal:

- artrite rewmatojde **moderata jew severa**;
- **artrite psorjatika**;
- **spondiloartrite assjali** severa li tinkludi **ankylosing spondylitis**;
- **psorjasi tal-plakka** moderata jew severa.

F'kull każ fejn jintuża Benepali, ġeneralment meta kuri użati komunament ma jkunux ħadmu tajjeb biżżejjed jew mhuwiex adattati għalik.

Għal **artrite rewmatojde**, Benepali ġeneralment jintuża flimkien ma' methotrexate, għalkemm jista' jintuża waħdu jekk il-kura b'methotrexate ma tkunx adattata għalik. Kemm jekk jintuża waħdu jew flimkien ma' methotrexate, Benepali jista' jnaqqas il-ħsara fil-ġogi tiegħek ikkawżata mill-artrite rewmatojde u jtejjeb il-hila tiegħek biex tagħmel l-attivitàjiet normali ta' kuljum.

Għal pazjenti li għandhom **artrite psorjatika** b'involvement f'ħafna ġogi, Benepali jista' jtejjeb il-hila tiegħek biex twettaq l-attivitàjiet normali ta' kuljum.

Għal pazjenti li għandhom **ħafna ġogi simmetriċi li juġġghom jew li jkunu minfuhin** (eż. l-idejn, il-polzjiet u s-saqajn), Benepali jista' jgħin biex inaqas il-ħsara strutturali kkawżata mill-marda lil dawk il-ġogi.

Benepali jinghata wkoll b'riċetta għall-kura tal-mard li ġej fit-tfal u fl-adolexxenti:

- Għat-tipi li ġejjin ta' artrite idjopatika taż-żgħażaġh meta l-kura b'methotrexate ma tkunx hadmet tajjeb biżżejjed jew ma tkunx adegwata għalihom:
 - Poliartrite (fattur rewmatojde pożittiv jew negattiv) u oligoartrite estiża f'pazjenti li għandhom minn sentejn 'il fuq u li jiżnu 62.5 kg jew aktar.
 - Artrite psorjatika f'pazjenti mill-età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar.
- Għal artrite relatata ma' entesite f'pazjenti mill-età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar meta kuri oħrajn użati b'mod komuni ma jkunux hadmu tajjeb biżżejjed jew ma jkunux adegwati għalihom.
- Psorjasi tal-plakka severa f'pazjenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu 62.5 kg jew aktar li kellhom rispons inadegwat għal (jew li ma jistgħux jiehdu) fototerapiji jew terapiji sistemiċi oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Benepali

Tużax Benepali

- jekk inti, jew it-tifel/tifla li qed tiehu ħsieb, **allergiku** għal **etanercept** jew għal xi **sustanza oħra ta' din il-mediċina** (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk inti jew it-tifel/tifla jkollkom reazzjonijiet allergiċi bħal għafis tas-sider, tharhir, sturdament jew raxx, tinjettax aktar Benepali, u ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom, jew tinsabu f'riskju li tiżviluppaw **infezzjoni tad-demms** **serja** li tissegħja sepsis. Jekk m'intix żgur, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.
- jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom **infezzjoni ta' kwalunkwe tip**. Jekk m'intix żgur, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib tiegħek qabel tiehu Benepali.

- **Reazzjonijiet allergiċi:** Jekk inti jew it-tifel/tifla ikollkom reazzjonijiet allergiċi bħal dwejjaq fis-sider, tharhir, sturdament jew raxx, tinjettax aktar Benepali, u ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- **Infezzjonijiet/operazzjoni:** Jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw xi infezzjoni ġdida, jew ser ikollkom intervent kirurġiku maġġuri, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jagħmel monitoraġġ tal-kura b'Benepali.
- **Infezzjonijiet/dijabete:** Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom storja ta' infezzjonijiet rikorrenti, jew tbatu mid-dijabete jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjoni.
- **Infezzjonijiet/monitoraġġ:** Għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe vvjaġġar riċenti 'il barra mir-reġjun Ewropew. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tertir ta' bard jew sogħla, avża lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli jimmonitorja lilek jew it-tifel/tifla għall-preżenza ta' infezzjonijiet wara li tieqaf tuża Benepali.
- **Tuberkulożi:** Minhabba li każijiet ta' tuberkulożi kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'Benepali, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulożi qabel ma jibda l-kura b'Benepali. Dan jista' jinkludi storja medika dettaljata, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberculin. Id-data ta' meta jsiru dawn it-testijiet għandha tkun irregistrata fuq il-Kard tal-Pazjent. Hu importanti ħafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla qatt kellek it-tuberkulożi, jew kont qrib ta' xi hadd li kellu t-tuberkulożi. Jekk sintomi ta' tuberkulożi (bħal sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- **Epatite B:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom jew qatt kellek l-epatite B. It-tabib tieghek għandu jittestja għall-preżenza ta' infezzjoni ta' epatite B qabel ma inti jew it-tifel/tifla tibdew il-kura b'Benepali. Il-kura b'Benepali tista' tirriżulta fl-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'pazjenti li qabel kienu infettati bil-virus tal-epatite B. Jekk dan isehh, għandek tieqaf milli tkompli tuża Benepali.
- **Epatite Ċ:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom epatite Ċ. Għandu mnejn li t-tabib tieghek ikun jistgħu li jsir monitoraġġ tal-kura b'Benepali f'każ li l-infezzjoni tmur għall-aġar.
- **Disturbi tad-demem:** Fittex parir mediku minnufih jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom xi sinjali jew sintomi bħal deni persistenti, uġiġh fil-griżmejn, tbenġil, hrug ta' demm jew sfurija. Sintomi bħal dawn jistgħu jindikaw l-eżistenza ta' disturbi tad-demem li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja, li jistgħu jehtieġu t-twaqqif ta' Benepali.
- **Disturbi tas-sistema nervuża u tal-ġhajnejn:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom sklerozi multipla, newrite ottika (infjammazzjoni tan-nervi tal-ġhajnejn) jew majelite trasversali (infjammazzjoni tal-korda spinali). It-tabib tieghek ser jistabbilixxi jekk Benepali huwiex il-kura adattata.
- **Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, peress li Benepali jehtieġ li jintuża b'kawtela f'dawn iċ-ċirkostanzi.
- **Kanċer:** Ghid lit-tabib tieghek jekk għandek jew qatt kellek limfoma (tip ta' kanċer tad-demem) jew kwalunkwe kanċer ieħor, qabel ma tingħata Benepali. Pazjenti b'artrite rewmatojde severa, li kellhom il-marda għal żmien twil, jistgħu jkunu f'riskju oġġla mill-medja li jiżviluppaw limfoma. Tfal u adulti li jkunu qed jieħdu Benepali jista' jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw limfoma jew kanċer ieħor. Xi pazjenti tfal u adolexxenti li rċievew etanercept jew mediċini oħrajn li jahdmu bl-istess mod bħal etanercept, żviluppaw kankrijiet li jinkludu tipi mhux tas-soltu, li xi kultant irriżultaw f'mewt. Xi pazjenti li kienu qed jirċievu Benepali żviluppaw kankrijiet tal-ġilda. Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tiżviluppaw kwalunkwe tibdil fid-dehra tal-ġilda jew xi formazzjoni morbuża fuq il-ġilda.
- **Ġidri r-riħ:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek intom esposti għall-ġidri r-riħ meta tkun qed tuża Benepali. It-tabib tieghek ser jistabbilixxi jekk kura preventiva għall-ġidri r-riħ hix adattata.
- **Abbuż tal-alkohol:** Benepali m'għandux jintuża għall-kura ta' epatite marbuta mal-abbuż tal-alkohol. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla taht il-kura tieghek għandkom storja medika ta' abbuż tal-alkohol.
- **Granulomatozi ta' Wegener:** Benepali mhuwiex rakkomandat għall-kura ta' granulomatozi ta' Wegener, marda rari infjammatorja. Jekk inti jew it-tifel/tifla taht il-kura tieghek ikollkom granulomatozi ta' Wegener, kellek lit-tabib tieghek.
- **Mediċini anti-dijabetiċi:** Ghid lit-tabib tieghek jekk inti jew it-tifel/tifla għandkom id-dijabete jew jekk qed tiehu mediċini għall-kura tad-dijabete. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi jekk inti jew it-tifel/tifla jkollokom bżonn inqas mediċina anti-dijabetika meta tkunu qed tiehu Benepali.
- **Vaċċinazzjonijiet:** Xi vaċċinazzjonijiet, bħal vaċċin tal-poljo orali, m'għandhomx jingħataw meta jkun qed jintuża Benepali. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tirċievu xi vaċċinazzjonijiet.

Tfal u adolexxenti

Benepali mhuwiex indikat għall-użu fi tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 62.5 kg.

- **Vaċċinazzjonijiet:** Jekk ikun possibbli, it-tfal għandhom ikunu ngħataw it-tilqim kollu qabel ma jużaw Benepali. Xi vaċċinazzjonijiet, bħal vaċċin tal-poljo orali, m'għandhomx jingħataw meta jkun qed jintuża Benepali. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tirċievu xi vaċċinazzjonijiet.

Normalment Benepali ma għandux jintuża fi tfal b'poliartrite jew b'oligoartrite estiża ta' inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg, jew fi tfal ta' taht it-12-il sena b'artrite relatata ma' entesite jew artrite psorjatika jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg, jew fi tfal b'psorjażi ta' inqas minn 6 snin jew li jiżnu inqas minn 62.5 kg.

Mediċini oħra u Benepali

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qegħdin tiehdu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tużaw xi mediċina oħra (li jinkludu anakinra, abatacept jew sulfasalazine).

Inti jew it-tifel/tifla tiegħek **m'għandkomx** tużaw Benepali ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra jew abatacept.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa tliet ġimgħat wara it-trattament b'Benepali.

Benepali għandu jintuża biss matul it-tqala jekk ikun hemm bżonn ċar tiegħu.

Jekk irċevejt Benepali waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju ogħla li tieħu infezzjoni. Barra minn hekk, studju partikolari sab aktar difetti mat-twelid meta l-omm kienet irċeviet etanercept waqt it-tqala, meta mqabbel ma' ommijiet li ma kinux irċewew etanercept jew mediċini simili (antagonisti tat-TNF), iżda ma kien hemm l-ebda tip partikolari ta' difett mat-twelid irrapportat. Studju ieħor ma sab l-ebda riskju akbar ta' difetti tat-twelid meta l-omm irċiviet etanercept fit-tqala. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk il-benefiċċji tal-kura humiex akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk trid tredda' waqt li tkun qed tirċievi trattament b'Benepali. Huwa importanti li inti tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti tal-kura tas-saħħa oħrajn dwar l-użu ta' Benepali waqt it-tqala u t-treddigh qabel it-tarbija tiegħek tirċievi xi tilqima.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli jekk l-użu ta' Benepali fuq il-ħila li ssuq jew thaddem magni.

Benepali fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 50 mg, jiġifieri essenzjalemnt 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Benepali

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk inti thoss li l-effett ta' Benepali hu qawwi wisq jew dgħajfef wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar dan.

L-użu f'pazjenti adulti (ta' 18-il sena jew aktar)

Artrite rewmatojde, artrite psorjatika, u spondiloartrite assjali li tinkludi ankylosing spondylitis

Id-doża normali hi ta' 50 mg darba fil-ġimgħa bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jistabbilixxi frekwenza alternattiva meta għandu jiġi injettat Benepali.

Psorjasi tal-plakka

Id-doża normali hi ta' 50 mg darba fil-ġimgħa.

Inkella, 50 mg jistgħu jingħataw darbtejn fil-ġimgħa sa 12-il ġimgħa, segwiti minn 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi għal kemm żmien għandek tuża Benepali u jekk għandux ikun hemm kura mill-ġdid skont ir-rispons tiegħek. Jekk Benepali ma jkollux effett fuq il-kundizzjoni tiegħek wara 12-il ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu mnejn jgħidlek tuża tiegħu din il-medicina.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża u l-frekwenza tad-dożaġġ għat-tifel/tifla jew l-adolesxent ser tkun tiddependi fuq il-piż tal-ġisem u l-marda. It-tabib tiegħek sejjegħ jistabbilixxi d-doża korretta għat-tifel/tifla u sejjegħ jagħti qawwa xierqa ta' etanercept.

Pazjenti pedjatriċi li jiżnu 62.5 kg jew aktar jistgħu jingħataw dożaġġ ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba fil-ġimgħa billi tintuża siringa mimlija għal-lest b'doża fissa jew pinna mimlija għal-lest.

Hemm disponibbli prodotti oħrajn li fihom etanercept b'dożaġġ adattat għat-tfal.

Għal poliartrite jew għal oligoartrite estiża f'pazjenti minn età ta' sentejn u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, jew artrite relatata ma' entesite jew artrite psorjatika f'pazjenti minn età ta' 12-il sena u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, id-doża li ssoltu tingħata hija 25 mg mogħtija darbtejn f'ġimgħa jew 50 mg mogħtija darba f'ġimgħa.

Għal psorjasi f'pazjenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu 62.5 kg jew aktar, id-doża tas-soltu hi ta' 50 mg u għandha tingħata darba f'ġimgħa. Jekk Benepali ma jkollu l-ebda effett fuq il-kundizzjoni tat-tifel/tifla wara 12-il ġimgħa, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tuża din il-medicina.

It-tabib ser jagħtik istruzzjonijiet dettaljati għall-preparazzjoni u l-kejl tad-doża adattata.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Benepali għandu jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (użu taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Benepali huma pprovduti f'sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu". Thallatx is-soluzzjoni ta' Benepali ma' xi medicina oħra.

Sabiex jgħinek tiftakar, jista' jkun utli li tikteb fi djarju liema ġurnata (granet) tal-ġimgħa għandu jittiehed Benepali.

Jekk tuża Benepali aktar milli suppost

Jekk hadt aktar Benepali milli suppost (jew billi f'okkażjoni waħda injettajt aktar milli suppost jew billi użajt aktar ta' spiss milli suppost), **kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih**. Dejjem żomm il-kartuna tal-medicina miegħek, anke meta tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Benepali

Jekk tinsa tiegħu doża, inti għandek tinjettaha hekk kif tiftakar, hlief meta d-doża skedata tiegħek li jmiss tkun l-għada; f'liema każ inti għandek taqbez id-doża li tkun insejt tiegħu. Imbagħad kompli billi tinjetta l-medicina fil-jum/jiem li suppost. Jekk ma tiftakarx sal-jum li fih imissek tiegħu l-injezzjoni, tihux doża doppja (żewġ doži fl-istess jum) sabiex tagħmel tajjeb għad-doża mitlufa.

Jekk tieqaf tuża Benepali

Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu meta twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi

Jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin isehh, tinjettax aktar Benepali. **Gharraf lit-tabib tieghek minnufih, jew mur fid-dipartiment tal-emergenza fl-aktar sptar fil-qrib.**

- Jekk issib problemi biex tibla' jew tiehu n-nifs
- Jekk il-wicċ, il-ġriżmejn, l-idejn jew is-saqajn jintefhu
- Thossok nervuż/a jew anzjuż/a, sensazzjonijiet ta' taħbit il-qalb, ħmura f'daqqa fil-ġilda u/jew sensazzjoni ta' shana
- Raxx, ħakk jew horriqija qawwija (irqajja' elevati ta' ġilda ħamra jew pallida li ta' spiss iġġieghlek thokk)

Reazzjonijiet allergiċi serji huma rari. Madankollu, xi sintomi minn dawn t'hawn fuq jistgħu jindikaw reazzjoni allergika għal Benepali, u allura inti għandek tfittex l-attenzjoni medika minnufih.

Effetti sekondarji serji

Jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin, inti jew it-tifel/tifla jista' jkollkom b'zonn attenzjoni medika urġenti.

- Sinjali ta' **infezzjonijiet serji** (li jinkludu pnemonja, infezzjonijiet profondi tal-ġilda, infezzjonijiet fil-ġogi, u infezzjoni tad-demm) bħal deni qawwi li jista' jkun akkumpanjat minn soġħla, qtugħ ta' nifs, tertir ta' bard, debbulizza, jew xi parti shuna, ħamra, tenera u bl-uġiġh fuq il-ġilda jew fil-ġogi;
- Sinjali ta' **disturbi fid-demm**, bħal ħruġ ta' demm, tbengil, jew sfurija;
- Sinjali ta' **disturbi fis-sistema nervuża**, bħal tmewwit jew tmemnim, bidla fil-vista, uġiġh fl-ghajnejn, jew bidu ta' dghufija fi driegħ jew riġel;
- Sinjali ta' **insuffiċjenza kardijaka** jew **insuffiċjenza kardijaka li tmur għall-agħar**, bħal għeja jew qtugħ ta' nifs hekk kif tagħmel xi attività, nefha fl-għekiesi, sensazzjoni fejn thoss l-ghonq jew iż-żaqq mimlija, qtugħ ta' nifs jew soġħla matul il-lejl, id-dwiefer jew ix-xofftejn isiru ta' lewn blu;
- Sinjali ta' **kanċers**: Il-kanċers jistgħu jaffettwaw kwalunkwe parti tal-ġisem inkluż il-ġilda u d-demm, u sinjali possibbli jiddependu fuq it-tip u l-post tal-kanċer. Dawn is-sinjali jistgħu jinkludu telf fil-piż, deni, nefha (bi jew mingħajr uġiġh), soġħla persistenti, preżenza ta' għoqiedi jew tkabbir ta' korpi estraneji fuq il-ġilda;
- Sinjali ta' **reazzjonijiet awtoimmuni** (fejn isiru antikorpi li jistgħu jagħmlu ħsara lil tessuti normali fil-ġisem) bħal uġiġh, ħakk, dghufija u tehid tan-nifs, raġunament, ħass jew vista b'mod mhux normali.
- Sinjali ta' lupus jew sindromu simili għal-lupus, bħal tibdil fil-piż, raxx persistenti, deni, uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli, jew għeja;
- Sinjali ta' **infjammazzjoni tal-vażi u vini tad-demm**, bħal uġiġh, deni, ħmura jew shana fil-ġilda, jew ħakk.

Dawn huma effetti rari jew mhux komuni, imma huma kundizzjonijiet serji (fejn xi wħud jistgħu rarement ikunu fatali). Jekk dawn is-sinjali jidhru, għid lit-tabib tieghek minnufih, jew żur id-dipartiment tal-emergenza fl-aktar sptar fil-qrib.

Effetti sekondarji oħra

L-effetti sekondarji magħrufa ta' Benepali jinkludu dawn li ġejjin fi gruppi ta' frekwenza li tonqos:

- **Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)
Infezzjonijiet (li jinkludu rjiħat, sinusite, bronkite, infezzjonijiet tal-apparat urinarju u infezzjonijiet tal-ġilda); reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu ħruġ ta' demm, tbengil, ħmura, ħakk, uġiġh u nefha)tal- (dawn ma jsehhux daqshekk ta' spiss wara l-ewwel xahar tal-kura; xi pazjenti żviluppaw reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni li ntuża reċentement); u wġiġh ta' ras.
- **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Reazzjonijiet allergiċi; deni; raxx; ħakk; antikorpi diretti kontra tessuti normali (il-formazzjoni ta' awto-antikorpi).

- **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Infezzjonijiet serji (li jinkludu pnemonja, infezzjonijiet profondi tal-ġilda, infezzjonijiet tal-ġogi, infezzjoni tad-demm, u infezzjonijiet f' siti differenti); iggravar ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm, għadd baxx ta' newtrofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demm); għadd baxx ta' plejtlits fid-demm; kanċer tal-ġilda (hlief il-melanoma); nefha lokalizzata tal-ġilda (anġioedema); horriqija (irqajja' elevati ta' ġilda hamra jew pallida li hafna drabi jqabbdur il-ħakk); infjammazzjoni tal-ġhajnejn; psorjasi (ġdida jew li tmur għall-aħgar); infjammazzjoni tal-vini/arterji tad-demm li taffettwa bosta organi; zieda fl-eżimi tal-fwied fid-demm (f' pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza taż-zieda fl-eżimi tal-fwied fid-demm hija komuni); bugħawwiġ u uġiġh fl-addome, dijarea, telf fil-piż jew demm fl-ippurgar (sinjali ta' problemi tal-musrana).
- **Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)
Reazzjonijiet allergiċi serji (li jinkludu nefha lokalizzata qawwija tal-ġilda u tharħir); limfoma (tip ta' kanċer tad-demm); lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun); melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda); għadd baxx ta' plejtlits, taċ-ċelluli ħomor u taċ-ċelluli bojod; disturb tas-sistema nervuża (b'debbulizza severa fil-muskoli u sinjali u sintomi simili għal dawk ta' sklerozi multipli jew infjammazzjoni tan-nervituri tal-ġhajnejn jew tal-korda spinali); tuberkolozi; bidu mill-ġdid ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb; aċċessjonijiet; sindrome ta' lupus jew bħal ta' lupus (is-sintomi jistgħu jinkludu raxx persistenti, deni, uġiġh fil-ġogi u għeja); raxx tal-ġilda li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir sever tal-ġilda; infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja stess tal-ġisem (epatite awtoimmunitarja; f' pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza hi mhux komuni); disturb fis-sistema immuni li jista' jaffettwa l-pulmun, il-ġilda u l-glandoli limfatiċi żgħar (sarkojdozi), infjammazzjoni jew ċikatriċi tal-pulmun (f' pazjenti li jkunu qed jirċievu wkoll kura b'methotrexate, il-frekwenza tal-infjammazzjoni jew taċ-ċikatriċi tal-pulmun hi mhux komuni); reazzjonijiet likenojdi (raxx tal-ġilda hamrani fil-vjola bil-ħakk u/jew ħjut bojod fil-griż fuq il-membrani mukużi); infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulozi u infezzjonijiet oħra li jsejnhu meta r-reżistenza għall-marda tonqos); eritema multiforme (raxx tal-ġilda infjammatorju); vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-arterji u l-vini tad-demm fil-ġilda); ħsara lin-nervaturi, li tinkludi s-sindrome ta' Guillain-Barré (kundizzjoni serja li tista' taffettwa t-tehid tan-nifs u tagħmel ħsara lill-organi tal-ġisem); ħsara lill-filtri ż-żgħar ġewwa l-kliewi tiegħek li twassal għal funzjoni tal-kliewi batuta (glomerulonefrite).
- **Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)
Il-mudullun jonqos milli jipproduċi ċelluli tad-demm kruċjali; nekrolisi epidermali tossika (kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja).
- **Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda); sarkoma ta' Kaposi (kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda); attivazzjoni eċċessiva ta' ċelluli bojod tad-demm assoċjati ma' infjammazzjoni (sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagu); rikorrenza tal-epatite B (infezzjoni tal-fwied); aggravar ta' kundizzjoni msejha dermatomijosite (infjammazzjoni u dgħufija tal-muskoli b' raxx tal-ġilda li jiġi magħha); Listeria (infezzjoni batterjali).

Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji u l-frekwenzi tagħhom li ġew osservati fit-tfal u fl-adolesxenti huma simili għal dawk deskritti hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament

permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Benepali

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li toħroġ il-pinna mimlija għal-lest mill-friġġ, **stenna madwar 30 minuta biex tippermetti lis-soluzzjoni ta' Benepali fil-pinna biex tilhaq it-temperatura tal-kamra**. M'għandek issaħħan bl-ebda mod ieħor. Imbagħad, l-użu immedjat huwa rakkomandat.

Benepali jista' jinħażen barra minn friġġ f'temperaturi sa massimu ta' 30°C għal perjodu waħdieni ta' mhux aktar minn 31 jum, u wara dan il-perjodu, ma għandux jerġa' jitpoġġa fi friġġ. Benepali għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 31 jum wara li jinħareġ mill-friġġ. Huwa rakkomandat li inti tniżżel id-data li fiha Benepali tneħħa mill-friġġ u d-data li meta tinqabeż, Benepali għandu jintrema (mhux aktar minn 31 jum wara li jinħareġ mill-friġġ).

Eżamina s-soluzzjoni fil-pinna billi thares minn got-tieqa ċara tal-ispezzjoni. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara sa f'tit opalexxenti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir abjad jew kwazi trasparenti ta' proteina. Din id-dehra hi normali għal Benepali. Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm frak ieħor preżenti hlief dak deskritt hawn fuq. Jekk tkun imħasseb dwar id-dehra tas-soluzzjoni, imbagħad ikkuntattja lill-ispizjar tiegħek għall-għajnuna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Benepali

- Is-sustanza attiva hi etanercept. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mg ta' etanercept.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydrogen phosphate heptahydrate u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Benepali fih is-sodium").

Kif jidher Benepali u l-kontenut tal-pakkett

Benepali hu fornut bħala soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest (soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-pinna fiha soluzzjoni ċara sa f'tit opalexxenti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar għall-injezzjoni (injezzjoni).

Benepali hu disponibbli f'pakketti li fihom 4 pinen mimlija għal-lest u pakketti multipli li jikkonsistu minn 3 kartuni, kull waħda tikkonsisti minn 4 pinen mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

L-Olanda

Manifattur

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma tibda tuża Benepali u kull darba li jkollok pakkett ġdid. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida.

- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek hlief jekk it-tabib jew l-infermier tiegħek ikunu wrewk kif tagħti l-injezzjoni.

Pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss fiha doża waħda ta' 50 mg ta' Benepali.

Sib wiċċ imdawwal tajjeb u nadif, u poġġi t-tagħmir kollu li għandek bżonn:

- **Pinna mimlija għal-lest ġdida ta' Benepali**



- **Iċċaqlaqx** bis-saħħa l-pinna mimlija għal-lest.

Mhux inkluzi fil-pakkett:

- **1 swab bl-alkohol, gauze pad u stikk**



- **Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta**



A. Qabel ma tibda

1. Eżamina l-pinna mimlija għal-lest:

Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest.

- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest wara d-data ta' meta jiskadi.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes. Il-komponenti fil-pinna mimlija għal-lest jistgħu jkunu nkisru.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew mhux magħluq tajjeb.

2. Eżamina s-soluzzjoni:

Hares lejn il-medicina minn ġot-tieqa tal-ispezzjoni.

Il-medicina għandha tkun ċara sa ftiit opalexxenti, bla kulur jew ta' lewn isfar ċar, u jista' jkun fiha frak żgħir abjad jew kważi trasparenti ta' proteina.

- **Tużax** is-soluzzjoni jekk tkun bidlet il-kulur, tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm frak ieħor preżenti hlief dak deskritt hawn fuq.

3. Halli l-medicina tilhaq it-temperatura tal-kamra:

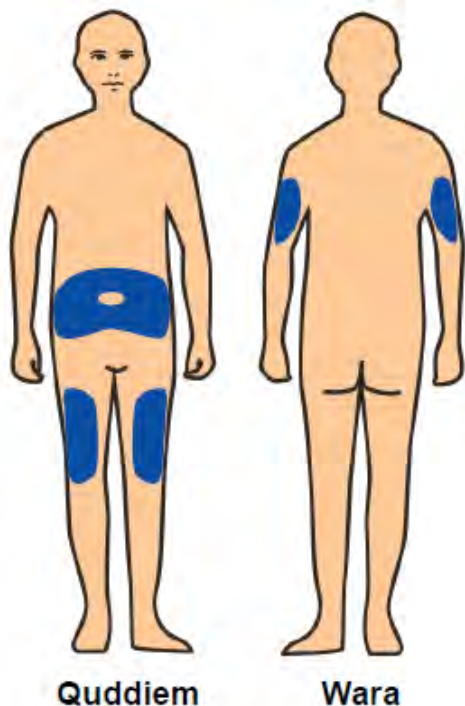
Nehhi pinna mimlija għal-lest waħda mill-friġġ u halli fit-temperatura tal-kamra għal mill-

inqas 30 minuta qabel tinjetta.

Dan hu importanti ghax jagħmel il-medicina aktar faċli u aktar komda biex tinjettaha.

- **Tnehhix** l-ghatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- **Tużax** sorsi ta' shana, bħal microwave jew ilma shun, biex issaħħan Benepali.

4. Aghżel post fejn tagħti l-injezzjoni:



Il-pinna mimlija għal-lest Benepali hi għal injezzjoni taht il-ġilda. Għandha tiġi injettata fil-koxxa, fiż-żaqq, jew fuq in-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ (ara l-istampa fuq ix-xellug).

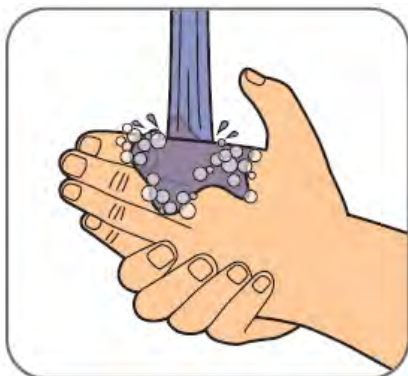
Ibdel is-sit għal kull injezzjoni.

Jekk qed tinjetta fiż-żaqq, aghżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

- **Tinjettax** f'żoni li jkunu ħomor, ibsin, imbengla, jew teneri.
- **Tinjettax** go ċikatriċi jew stretch marks.
- Jekk għandek il-psorjasi, **tinjettax** direttament go kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellgħin, ħoxnin, ħomor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.

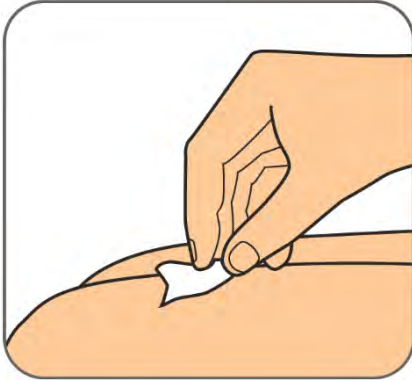
B. Passi biex tinjetta

Pass 1:



Aħsel idejk bis-sapun u l-ilma.

Pass 2:

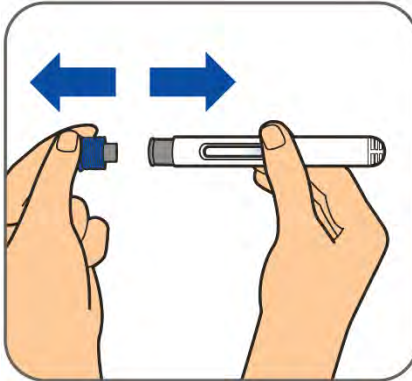


Imsah il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni bi swab bl-alkohol.

Ara “Aghżel post għall-injezzjoni” għal gwida biex tagħzel sit tal-injezzjoni.

- Tmissx din iż-żona mill-ġdid qabel ma tagħti l-injezzjoni.

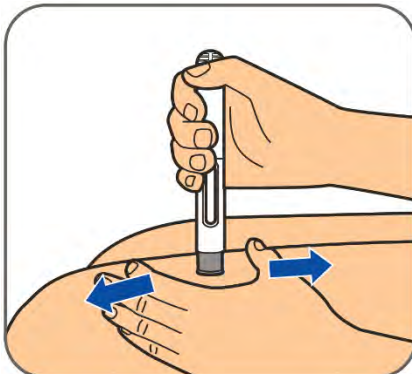
Pass 3:



Iġbed l-ghatu tal-labra dritt 'il barra u armih fil-bin jew f'kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati.

- Tilwix u tghawwiġx l-ghatu tal-labra waqt li tkun qed tneħhih, billi dan jista' jagħmel ħsara lil-labra. Tergax tpoġġi l-ghatu lura f'postu fuq il-labra.
- Qatt m'għandek terġa' tpoġġi l-ghatu lura f'postu fuq il-labra.

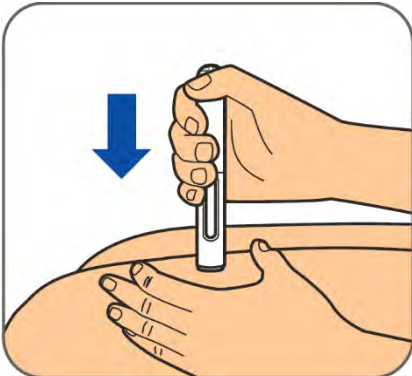
Pass 4:



Bil-mod iġbed il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni mnaddaf. Żomm il-pinna mimlija għal-lest f'angolu ta' madwar 90 grad mal-ġilda.

- Toqrosx il-ġilda.
- Li ġġebbed il-ġilda johloq wiċċ sod.

Pass 5:



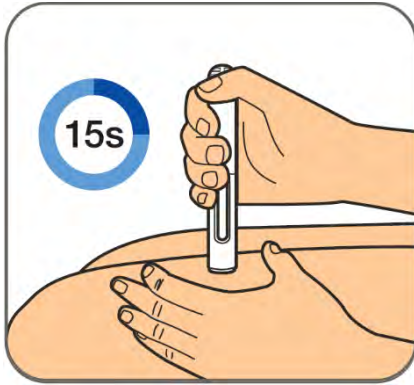
B'mod sod aghfas il-pinna mimlija għal-lest 'l isfel fis-sit biex tibda l-injezzjoni.

It-tagħmir se jikklikkja meta l-injezzjoni tibda.

Kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest magħfusa b'mod sod ġos-sit.

It-tagħmir se jikklikkja għat-tieni darba.

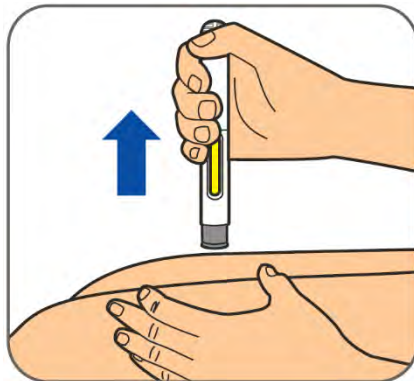
Pass 6:



Wara t-tieni klikk, ghodd bil-mod sa 15 biex tiżgura li l-injezzjoni tkun lesta.

- **Terhix** il-pressjoni kontra s-sit tal-injezzjoni qabel ma l-injezzjoni titlesta.
- **Iċċaqlaqx** il-pinna mimlija għal-lest waqt l-injezzjoni.

Pass 7:



Nehhi l-pinna vojta minn ġol-ġilda.

Il-protezzjoni tal-labra se tghatti l-labra kompletament.

Iċċekkja il-lastà tal-plaġer isfar fit-tieqa biex tikkonferma li d-doża shiha tkun inghatat.

Rimi:



Armi l-pinna vojta f'kontenitur approvat maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati.

Iċċekkja mal-fornitur fil-qasam mediku tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tarmi kif suppost kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati mimli. Kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati jistgħu jinxtraw mill-ispiżerija lokali tiegħek.

- **M'għandekx** tarmi l-kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati fil-barmil taż-żibel tad-dar.
- **Tirriċiklax.**
- **Dejjem** żomm il-kontenitur fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

C. Kif tiehu hsieb is-sit tal-injezzjoni

Jekk ikun hemm ħruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni, għafas pad tal-garża fuq is-sit tal-injezzjoni.

- **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni.

Jekk ikun hemm bżonn, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.