

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita
Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' apremilast.

Eccipient(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 67 mg ta' lactose (bhala lactose monohydrate).

Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' apremilast.

Eccipient(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 133 mg ta' lactose (bhala lactose monohydrate).

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' apremilast.

Eccipient(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' lactose (bhala lactose monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn roża, bikonvessi, b'forma ta' djamant, b'“A1” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa madwar 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn kannella, bikonvessi, b'forma ta' djamant, b'“A2” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa madwar 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ta' lewn beige, bikonvessi, b'forma ta' djamant, b'“A3” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa madwar 12 x 6 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite psorjatika

Apremilast Accord, wahdu jew flimkien ma' Mediċini Antirewmatiċi li Jibdlu l-Marda (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)), hu indikat għall-kura ta' artrite psorjatika attiva (PsA) f'pazjenti adulti li kellhom rispons inadegwat jew li kienu intolleranti għal terapija fil-passat b'DMARD (ara sezzjoni 5.1).

Psorjasi

Apremilast Accord hu indikat għall-kura ta' psorjasi tal-plakka moderata sa severa kronika (PSOR) f'pazjenti adulti li naqsu milli jirrispondu għal, jew li għandhom kontraindikazzjoni għal, jew li huma intolleranti għal terapija sistematika oħra, li tinkludi cyclosporine, methotrexate jew psoralen u dawl ultraviolet-A (PUVA).

Psorjasi pedjatrika

Apremilast Accord hu indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka moderata sa severa fi tfal u adolexxenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu mill-inqas 20 kg li huma kandidati għal terapija sistemika.

Marda ta' Behċet

Apremilast Accord huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'ulċeri orali assoċjati mal-marda ta' Behċet (BD) li huma kandidati għal terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'Apremilast Accord għandha tinbeda minn speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjożi u l-kura ta' psorjasi, artrite psorjatika jew marda ta' Behċet.

Pożoloġija

Pazjenti adulti b'artrite psorjatika, psorjasi, jew il-marda ta' Behċet

Id-doża rakkomandata ta' apremilast għal pazjenti adulti hija 30 mg meħudha mill-halq darbtejn kuljum. Skeda ta' titrazzjoni inizjali hi meħtieġa kif muri hawn taħt f'tabella 1.

Tabella 1. Skeda tat-titrazzjoni tad-doża għal pazjenti adulti

Jum 1	Jum 2		Jum 3		Jum 4		Jum 5		Jum 6 u wara	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa

Id-doża rakkomandata ta' apremilast għal pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin 'il fuq bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem. Id-doża rakkomandata ta' apremilast hija ta' 20 mg meħuda mill-halq darbtejn kuljum għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu minn 20 kg sa inqas minn 50 kg, u ta' 30 mg meħuda mill-halq darbtejn kuljum għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 50 kg, skont l-iskeda ta' titrazzjoni inizjali murija hawn taħt f'tabella 2.

Tabella 2. Skeda tat-titrazzjoni tad-doża għall-pazjenti pedjatriċi

Piż tal-gisem	Jum 1	Jum 2		Jum 3		Jum 4		Jum 5		Jum 6 u wara	
	AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
20 kg sa inqas minn 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg jew iktar	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

L-indikazzjonijiet kollha (psorjasi fl-adulti u fit-tfal, artrite psorjatika, il-marda ta' Behçet)

L-ebda titrazzjoni mill-ġdid mhi meħtieġa wara t-titrazzjoni inizjali.

Id-doża rakkomandata ta' apremilast darbtejn kuljum għandha tittiehed b'intervall ta' madwar 12-il siegħa (filgħodu u filgħaxija), mingħajr ebda restrizzjoni ta' ikel.

Jekk il-pazjenti jaqbuż doża, id-doża li jkun imiss għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr. Jekk ikun qorob il-hin li l-pazjenti jiehdu d-doża li jkun imiss, id-doża l-maqbuża m'għandhiex tittiehed u d-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Matul il-provi pivotali, l-ikbar titjib ġie osservat matul l-ewwel 24 ġimgħa ta' kura għal PsA u PSOR_u fi żmien l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament għal BD. Jekk pazjent ma juri l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara dan il-perjodu ta' żmien, il-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata. Ir-rispons tal-pazjent għall-kura għandu jiġi evalwat fuq bażi regolari.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Pazjenti adulti b'artrite psorjatika, psorjasi, jew il-marda ta' BehçetL-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti adulti b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi. Id-doża ta' apremilast għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 30 mL kull minuta kif stmata mill-Cockcroft-Gault equation). Għat-titrazzjoni inizjali tad-dożaġġ f'dan il-grupp, hu rakkomandat li apremilast jiġi titrat bl-użu biss tal-iskeda AM elenkata f'tabella 1 u li d-doži PM jinqabżu (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti pedjatriċi bi psorjasi moderata sa severa

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin 'il fuq b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi. F'pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin 'il fuq b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 30 mL kull minuta kif stmata mill-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault), huwa rakkomandat aġġustament fid-doża. Id-doża ta' apremilast għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 50 kg u għal 20 mg darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu minn 20 kg sa inqas minn 50 kg. Għat-titrazzjoni tad-doża inizjali f'dawn il-gruppi, huwa rakkomandat li apremilast jiġi titrat billi tintuża biss l-iskeda ta' AM elenkata f'tabella 2 hawn fuq għall-kategorija x-xierqa tal-piż tal-gisem u li d-doži ta' PM jinqabżu.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' apremilast ma ġewx determinati fi tfal bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa taht l-età ta' 6 snin jew b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 20 kg, jew f'indikazzjonijiet pedjatriċi oħra. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Apremilast Accord hu għal użu orali. Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelghu shaħ, u jistgħu jittiehdu jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dijarea, dardir, u rimettar

Kien hemm rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' dijarea, dardir u rimettar severi assoċjati mal-użu ta' apremilast. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti seħhew fl-ewwel ftit ġimgħat tal-kura. F'xi każijiet, il-pazjenti ddaħhlu l-isptar. Pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar jistgħu ikunu f'riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw dijarea, dardir, jew rimettar severi, jista' jkun meħtieġ it-twaqqif tal-kura b'apremilast.

Disturbi psikjatriċi

Apremilast huwa assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' disturbi psikjatriċi bħan-nuqqas ta' rqad, l-ansjetà, bidla fil-burdata, u d-dipressjoni. Każijiet ta' ideazzjoni u mġiba suwiċidali, inkluż suwiċidju, ġew osservati f'pazjenti bi jew mingħajr storja ta' dipressjoni (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskji u l-benefiċċji tal-bidu jew tat-tkomplija tal-kura b'apremilast għandhom jiġu vvalutati b'kawtela jekk il-pazjenti jirrapportaw sintomi psikjatriċi preċedenti jew eżistenti jew jekk ikun hemm l-intenzjoni li tingħata kura konkomitanti bi prodotti mediċinali oħrajn li tista' tikkawża avvenimenti psikjatriċi. Il-pazjenti u dawk li jiehdu hsiebhom għandhom jingħataw struzzjonijiet sabiex jinnotifikaw lil min jikteb ir-riċetta dwar kwalunkwe bidla fl-imġiba jew fil-burdata u dwar kwalunkwe ideazzjoni suwiċidali. Jekk il-pazjenti batew minn sintomi psikjatriċi ġodda jew li aggrawaw, jew minn ideazzjoni suwiċidali jew inkella ġie identifikat tentattiv ta' suwiċidju, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura b'apremilast.

Indeboliment sever tal-kliewi

Id-doża ta' Apremilast Accord għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). F'pazjenti pedjatriċi minn 6 snin 'il fuq b'indeboliment sever tal-kliewi, id-doża għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 50 kg, u għal 20 mg darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu 20 kg sa inqas minn 50 kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'nuqqas ta' piż

Pazjenti li jkollhom nuqqas ta' piż u pazjenti pedjatriċi li għandhom indiċi tal-massa tal-ġisem marginali jew baxx fil-bidu tal-kura għandu jkollhom il-piż tal-ġisem immonitorjat b'mod regolari. F'każ ta' telf ta' piż inspjegabbli u klinikament sinifikanti, dawn il-pazjenti għandhom jiġu evalwati minn tabib, u t-twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat.

Twissija dwar l-eċċipjenti:

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sodium

Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid prattikament "mingħajr sodium".

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

L-ġhoti flimkien tal-induttur qawwi tal-enzimi ta' ċitokrom P450 3A4 (CYP3A4), rifampicin, irriżulta fi tnaqqis tal-esponiment sistemiku ta' apremilast, li jista' jirriżulta f'telf ta' effikaċja ta' apremilast. Għalhekk, l-użu ta' induttori qawwi tal-enzimi ta' ċitokrom CYP3A4 (eż. rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's Wort) ma' apremilast mhuwiex rakkomandat. L-ġhoti flimkien ta' apremilast ma' dożi multipli ta' rifampicin irriżulta fi tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin (AUC) ta' apremilast u l-konċentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) b'madwar 72% u 43%, rispettivament. L-esponiment għal apremilast jonqos meta jingħata fl-istess hin ma' induttori qawwi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin) u jista' jirriżulta f'rispons kliniku mnaqqas.

Fi studji kliniċi, apremilast ingħata fl-istess hin ma' terapija topika (li tinkludi kortikosteroidi, coal tar shampoo u preparazzjonijiet għall-qorriegħa ta' salicylic acid) u fototerapija UVB.

Ma kien hemm l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti bejn ketoconazole u apremilast. Apremilast jista' jingħata flimkien ma' inibitur potenti ta' CYP3A4 bħal ketoconazole.

Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn apremilast u methotrexate f'pazjenti b'artrite psorjatika. Apremilast jista' jingħata flimkien ma' methotrexate.

Ma kien hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn apremilast u kontraċettivi orali li jkun fihom ethinyl estradiol u norgestimate. Apremilast jista' jingħata flimkien ma' kontraċettivi orali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Għal nisa li jistgħu joħorgu tqal

It-tqala għandha tiġi eskluża qabel ma l-kura tkun tista' tinbeda. Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala matul il-kura.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' apremilast f'nisa tqal.

Apremilast hu kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). L-effetti ta' apremilast fuq it-tqala kienu jinkludu telf embrijufetali fil-ġrieden u x-xadini, u tnaqqis fil-piż fetali u dewmien fl-ossifikazzjoni fil-ġrieden f'dożi oġġla mill-oġġla doża rakkomandata bħalissa fil-bnedmin. Ma gie osservat l-ebda wieħed minn dawn l-effetti meta l-esponiment fl-annimali kien ta' 1.3 drabi tal-esponiment kliniku (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Apremilast instab fil-halib ta' ġrieden li kienu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk apremilast/metaboliti jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. Għalhekk apremilast m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar il-fertilità fil-bnedmin. Fi studji f'annimali fil-ġrieden, l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità ma ġew osservati fl-irġiel f'livelli ta' esponiment li kienu 3 darbiet tal-esponiment kliniku, u fin-nisa f'livelli ta' esponiment li kienu darba tal-esponiment kliniku. Għal dejta ta' qabel l-użu kliniku dwar il-fertilità, ara sezzjoni 5.3.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Apremilast 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 tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni b'apremilast f'adulti b'PsA u PSOR huma disturbi gastrointestinali (GI) li jinkludu dijarea (15.7%) u dardir (13.9%). Ir-reazzjonijiet avversi l-oħrajn irrappurtati bl-aktar mod komuni jinkludu infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (8.4%), uġigh ta' ras (7.9%), u uġigh ta' ras minhabba t-tensjoni (7.2%) u l-bičča l-kbira huma ħfief jew moderati fis-severità tagħhom.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina l-aktar irrappurtati b'mod komuni b'apremilast f'adulti b'BD huma dijarea (41.3%), nawsja (19.2%), uġigh ta' ras (14.4%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (11.5%), uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome (8.7%), rimettar (8.7%) u uġigh fid-dahar (7.7%) u huma l-aktar ħfief sa moderati fis-severità.

Ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali ġeneralment seħħew fl-ewwel ġimagħtejn tat-trattament u ġeneralment għaddew fi żmien 4 ġimgħat.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jiġu osservati b'mod mhux komuni (ara sezzjoni 4.3).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti adulti kkurati b'apremilast huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-frekwenza għar-reazzjonijiet avversi kollha. F'kull SOC u sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina ġew stabbiliti skont dejta mill-programm ta' żvilupp kliniku u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' apremilast f'pazjenti adulti. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina huma daww irrappurtati fil-partijiet tal-istudju dwar apremilast tal-erba' studji ta' Fażi III f'PsA (n = 1,945 jew iż-żewġ studji ta' Fażi III f'PSOR (n = 1,184), u fl-istudju ta' fażi III f'BD (n = 207). L-ogħla frekwenza miż-żewġ gābriet ta' *data* hija rrapprezentata f'Tabella 3.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: 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 $< 1/1\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3. Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'artrite psorjatika (PsA), psorjasi (PSOR) u marda ta' Behçet (BD)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a
	Komuni	Bronkite
		Nażofaringite*
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit*
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqad
		Dipressjoni
	Mhux komuni	Ideazzjoni u mgħiba suwiċidali
		Ansjetà
		Bidla fil-burdata
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras*, ^a
	Komuni	Emigranja*
		Ugħigh ta' ras minhabba tensjoni*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarea*
		Dardir*
	Komuni	Rimettar*
		Dispepsija
		Tipporga ta' spiss
		Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome*
		Mard tar-rifluss gastroesofageali
	Mhux komuni	Emorragija gastrointestinali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Raxx
		Urtikarja
	Mhux magħruf	Anġjoedema
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Ugħigh fid-dahar*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Gheja
Investigazzjonijiet	Mhux komuni	Tnaqqis fil-piż

*Mill-inqas waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi giet rrapportata bħala serja

^a Frekwenza rrapportata bħala komuni f'PSA u PSOR

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi psikjatriċi

Fi studji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrapportati każijiet mhux komuni ta' ideazzjoni u mġiba suwiċidali, filwaqt li suwiċidju komplut kien irrapportat wara t-tqeghid fis-suq. Il-pazjenti u dawk li jiehdu ħsiebhom għandhom jingħataw struzzjonijiet sabiex jinnotifikaw lil min jikteb ir-riċetta dwar kwalunkwe ideazzjoni suwiċidali (ara sezzjoni 4.4).

Telf tal-piż tal-ġisem

Il-piż tal-pazjenti tkejjel ta' rutina fl-istudji kliniċi. Il-medja tat-telf ta' piż osservat f'pazjenti adulti b'PsA u PSOR ikkurati sa 52 ġimgha b'apremilast kienet ta' 1.99 kg. Total ta' 14.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast kellhom telf ta' piż osservat ta' bejn 5-10% filwaqt li 5.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast kellhom telf ta' piż osservat ta' iktar minn 10%. L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma kellu konsegwenzi kliniċi evidenti li rriżultaw minn telf ta' piż. Total ta' 0.1% ta' pazjenti kkurati b'apremilast ma komplewx minhabba reazzjoni avversa ta' tnaqqis fil-piż. It-telf ta' piż medju osservat f'pazjenti adulti b'BD ittrattati b'apremilast għal 52 ġimgha kien ta' 0.52 kg. Total ta' 11.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast kienu osservaw telf ta' piż bejn 5-10% filwaqt li 3.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast kienu osservaw telf ta' piż akbar minn 10%. L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma kellu konsegwenzi kliniċi viżibbli minn telf ta' piż. L-ebda wiehed mill-pazjenti ma waqqaf l-istudju minhabba reazzjoni avversa ta' piż imnaqqas.

Jekk jogħġbok ara t-twissija addizzjonali f'sezzjoni 4.4 għal pazjenti li jkollhom nuqqas ta' piż fil-bidu tal-kura.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena jistghu jkunu f'riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet ta' dijarea, dardir u rimettar severi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà ta' apremilast ma gietx evalwata f'pazjenti b'PsA, PSOR jew BD li kellhom indeboliment tal-fwied.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Fl-istudji kliniċi dwar PsA, PSOR jew BD, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi kien komparabbli ma' dak ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Is-sigurtà ta' apremilast ma gietx evalwata f'pazjenti b'PsA, PSOR jew BD li kellhom indeboliment moderat jew sever tal-kliewi fl-istudji kliniċi.

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà ta' apremilast giet ivvalutata fi prova klinika ta' 52 ġimgha f'pazjenti pedjatriċi b'età bejn 6 u 17-il sena bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa (l-istudju SPROUT). Il-profil tas-sigurtà ta' apremilast osservat matul l-istudju kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit qabel f'pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa.

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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Apremilast ġie studjat f'individwi b'saħħithom f'doża totali massima ta' kuljum ta' 100 mg (mogħtija bħala 50 mg darbtejn kuljum) għal 4.5 jiem mingħajr evidenza ta' tossiċitajiet li jillimitaw id-doża. F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' effetti avversi u tinbeda kura sintomatika adattata. F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li tingħata kura sintomatika u ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA32

Mekkanizmu ta' azzjoni

Apremilast, inibitur orali ta' molekuli żgħar ta' phosphodiesterase 4 (PDE4), jaħdem b'mod intracellulari biex jimmodula netwerk ta' medjaturi proinfjammatorji u antiinfjammatorji. PDE4 hu PDE speċifiku għal adenosine monophosphate ċikliku (cAMP) (cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-specific PDE) u l-PDE dominanti f'ċelluli infjammatorji. L-inibizzjoni ta' PDE4 iżżid il-livelli ta' cAMP intracellulari, li sussegwentement jirregolaw 'l isfel ir-rispons infjammatorju billi jimmodulaw l-espressjoni ta' TNF- α , IL-23, IL-17 u cytokines infjammatorji oħrajn. AMP ċikliku jimmodula wkoll il-livelli ta' cytokines antiinfjammatorji bħal IL-10. Dawn il-medjaturi pro- u antiinfjammatorji ġew implikati f'artrite psorjatika u psorjasi.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi f'pazjenti b'artrite psorjatika, apremilast immodula b'mod sinifikanti, iżda ma inibixxiex b'mod sħiħ, il-livelli ta' proteini fil-plażma ta' IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3, u TNF- α . Wara 40 ġimgha ta' kura b'apremilast, kien hemm tnaqqis fil-livelli ta' proteini fil-plażma ta' IL-17 u IL-23, u żieda f'IL-10. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi psorjasi, apremilast naqqas il-hxuna epidermali ta' leżjonijiet fil-ġilda, l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji, u l-espressjoni ta' ġeni proinfjammatorji, li jinkludu dawk għal nitric oxide synthase (iNOS) induċibbli, IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 u IL-8. Fi studji kliniċi f'pazjenti b'Marda ta' Behçet ittrattati b'apremilast, kien hemm assoċjazzjoni pożittiva sinifikanti bejn il-bidla fit-TNF-alfa fil-plażma u l-effikaċja klinika kif imkejla min-numru ta' ulċeri orali.

Apremilast mogħti f'doži ta' sa 50 mg darbtejn kuljum ma tawwalx l-intervall tal-QT f'individwi b'saħħithom.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite Psorjatika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' apremilast ġew evalwati fi 3 studji multicentriċi, li fihom il-partekipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo (studji PALACE 1, PALACE 2, u PALACE 3) li kellhom disinn simili, f'pazjenti adulti b'PsA attiva (≥ 3 ġogi minfuħin u ≥ 3 ġogi sensitivi) minkejja kura fil-passat b'DMARDs ta' molekuli żgħar jew bijoloġiċi. Total ta' 1 493 pazjent intgħażlu b'mod każwali u ġew ikkurati jew bi placebo, apremilast 20 mg jew apremilast 30 mg, mogħti mill-ħalq darbtejn kuljum.

Il-pazjenti f'dawn l-istudji kellhom dijanjosi ta' PsA għal mill-inqas 6 xhur. Leżjoni psorjatika tal-ġilda li tikkwalifika (mill-inqas dijametru ta' 2 ċm) kienet meħtieġa wkoll f'PALACE 3. Apremilast intuża bħala monoterapija (34.8%) jew flimkien ma' doži stabbli ta' DMARDs ta' molekuli żgħar (65.2%). Il-pazjenti rievew apremilast flimkien ma' wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: methotrexate (MTX, ≤ 25 mg/ġimgha, 54.5%), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/jum, 9.0%), u leflunomide

(LEF; ≤ 20 mg/jum, 7.4%). Kura fl-istess ħin b'DMARDs bijoloġiċi, li tinkludi imblokkaturi ta' TNF, ma kinitx permessa. Pazjenti b'kull sottotip ta' PsA ġew irreġistrati fit-3 studji, li kienu jinkludu poliartrite simetrika (62.0%), oligoartrite asimetrika (26.9%), artrite tal-ġogi interfalangeali distali (DIP) (6.2%), artrite mutilans (2.7%), u spondilite predominanti (2.1%). Pazjenti b'entesopatija li kienet teżisti minn qabel (63%) jew dattilite li kienet teżisti minn qabel (42%) ġew irreġistrati. Total ta' 76.4% tal-pazjenti ġew ikkurati qabel b'DMARDs ta' molekuli żgħar biss, u 22.4% ta' pazjenti ġew ikkurati qabel b'DMARDs bijoloġiċi, li jinkludu 7.8% li kellhom falliment terapewtiku b'DMARD bijoloġiku fil-passat. It-tul medjan tal-mard PsA kien ta' 5 snin.

Ibbażat fuq id-disinn tal-istudju, pazjenti li l-ġogi sensittivi jew minfuhin tagħhom ma wrewx titjib ta' mill-inqas 20%, ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx f'ġimgha 16. Pazjenti fuq placebo li ġew ikkunsidrati li ma rrispondewx, intgħażlu b'mod każwali mill-ġdid fi proporzjon ta' 1:1 b'mod blinded, jew għal apremilast 20 mg darbtejn kuljum jew 30 mg darbtejn kuljum. F'ġimgha 24, il-pazjenti kollha li kien fadal ikkurati bi placebo, inqalbu jew għal apremilast 20 jew 30 mg darbtejn kuljum. Wara 52 ġimgha ta' kura, il-pazjenti setgħu jkomplu fuq apremilast 20 mg jew 30 mg open-label fi hdan l-estensjoni fit-tul tal-istudji PALACE 1, PALACE 2, u PALACE 3 għal tul ta' żmien totali tal-kura sa 5 snin (260 ġimgha).

Il-punt tat-tmiem aħħari primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons American College of Rheumatology (ACR) 20 f'ġimgha 16.

Il-kura b'apremilast irriżultat f'titjib sinifikanti fis-sinjali u s-sintomi ta' PsA, kif evalwat mill-kriterji ta' rispons ACR 20 meta mqabbla ma' placebo f'ġimgha 16. Il-proporzjon ta' pazjenti b'ACR 20/50/70 (risponsi fi studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3, u d-dejta miġbura għal studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3) għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum f'ġimgha 16 qed jintwerew f'Tabella 4. Ir-risponsi ACR 20/50/70 inżammu f'ġimgha 24.

Fost pazjenti li inizjalment intgħażlu b'mod każwali għall-kura b'apremilast 30 mg darbtejn kuljum, ir-rati ta' rispons ACR 20/50/70 inżammu sa ġimgha 52 fl-Istudji miġbura PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3 (Figura 1).

Tabella 4. Proporzjon ta' pazjenti b'risponsi ACR fi studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3 u studji miġbura f'ġimgha 16

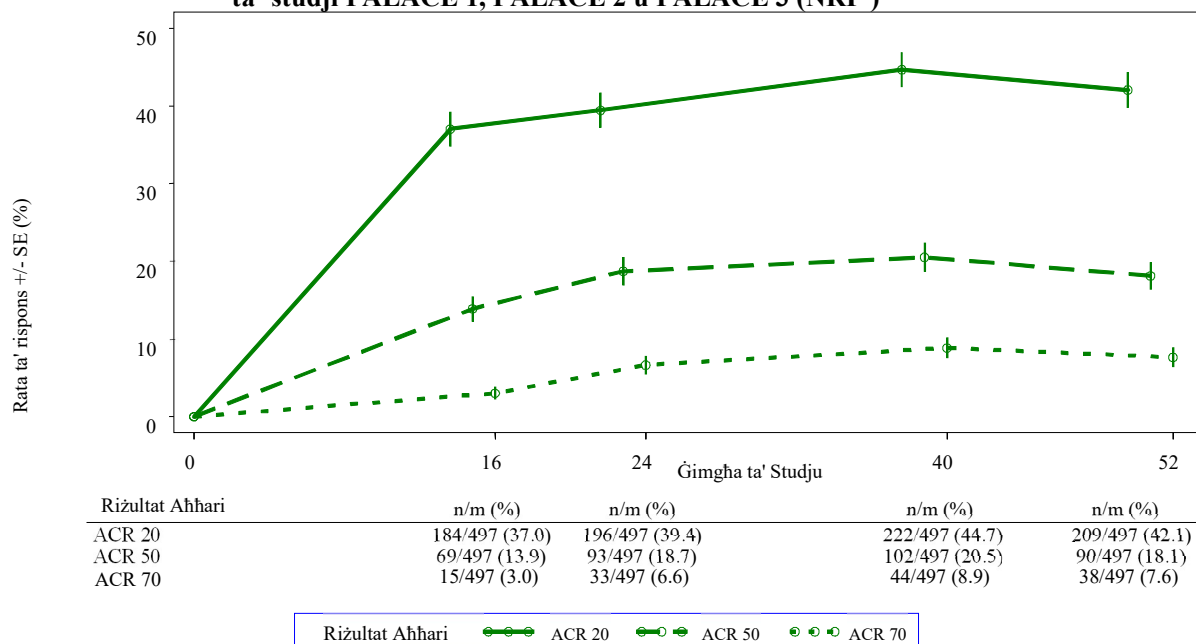
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		MIĠBURA	
N ^a	Placebo +/- DMARDs N=168	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=168	Placebo +/- DMARDs N=159	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=162	Placebo +/- DMARDs N=169	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=167	Placebo +/- DMARDs N=496	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=497
ACR 20 ^a								
Ġimgha 16	19.0%	38.1%**	18.9%	32.1%*	18.3%	40.7%**	18.8%	37.0%**
ACR 50								
Ġimgha 16	6.0%	16.1%*	5.0%	10.5%	8.3%	15.0%	6.5%	13.9%**
ACR 70								
Ġimgha 16	1.2%	4.2%	0.6%	1.2%	2.4%	3.6%	1.4%	3.0%

*p ≤ 0.01 għal apremilast vs. placebo

**p ≤ 0.001 għal apremilast vs. placebo

^a N hu n-numru ta' pazjenti bħala magħżula b'mod każwali u kkurati.

Figura 1. Proporzjon ta' dawk li rrispondew ACR 20/50/70 sa ġimgha 52 fl-analiżi miġbura ta' studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Imputazzjoni ta' persuna li ma rrispondietx. Individwi li waqfu kmieni qabel il-punt ta' żmien u individwi li ma kellhomx dejta biżżejjed għal determinazzjoni definittiva ta' stat ta' rispons fil-punt ta' żmien, huma magħduda bħala li ma rrispondewx.

Fost l-497 pazjent li inizjalment intgħażlu b'mod każwali għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum, 375 (75%) pazjent kienu għadhom fuq din il-kura f'ġimgha 52. F'dawn il-pazjenti, ir-risponsi ACR 20/50/70 f'ġimgha 52 kienu ta' 57%, 25%, u 11% rispettivament. Fost l-497 pazjent li inizjalment intgħażlu b'mod każwali għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum, 375 (75%) pazjent daħlu fl-istudji ta' estensjoni fit-tul, u minn dawn, 221 pazjent (59%) kienu għadhom fuq din il-kura f'ġimgha 260. Risponsi ACR kienu miżmuma fl-istudji ta' estensjoni fit-tul open-label għal sa 5 snin

Risponsi osservati fil-grupp ikkurat b'apremilast kienu simili f'pazjenti li kienu qed jirċievu u li ma kinux qed jirċievu DMARDs fl-istess hin, li jinkludu MTX. Pazjenti li fil-passat ġew ikkurati b'DMARDs jew mediċini bijoloġiċi li rċievew apremilast, kisbu rispons ACR 20 akbar f'ġimgha 16 minn pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Risponsi ACR simili ġew osservati f'pazjenti b'sottotipi differenti ta' PsA, li jinkludu DIP. In-numru ta' pazjenti b'artrite mutilans u sottotipi ta' spondilite predominanti kien żgħir wisq biex jippermetti evalwazzjoni utli.

F'PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3, titjib fl-Iskala tal-Attività tal-Marda (DAS - Disease Activity Scale) 28 C-proteina reattiva (CRP) u fil-proporzjon ta' pazjenti li kisbu kriterja ta' rispons PsA modifikat (PsARC) kienu akbar fil-grupp ta' apremilast, meta mqabbla ma' placebo f'ġimgha 16 (valur p nominali $p \leq 0.0004$, $p \leq 0.0017$, rispettivament). Dan it-titjib inżamm f'ġimgha 24. Fost il-pazjenti li baqgħu fuq il-kura b'apremilast li għaliha kienu ntgħażlu fil-bidu tal-istudju, il-punteġġ DAS28(CRP) u r-rispons PsARC inżammu sa ġimgha 52.

F'ġimghat 16 u 24, it-titjib fil-parametri tal-attività periferali karatteristika ta' artrite psorjatika (eż. numru ta' gogi minfuħin, numru ta' gogi bl-uġiħ/sensittivi, entesiti u dattilite) u fil-manifestazzjonijiet tal-ġilda ta' psorjasi ġew osservati f'pazjenti kkurati b'apremilast. Fost il-pazjenti li baqgħu fuq il-kura b'apremilast li għaliha kienu ntgħażlu fil-bidu tal-istudju, dan it-titjib inżamm sa ġimgha 52.

Ir-risponsi kliniċi kienu miżmuma fl-istess parametri tal-attività periferali u fil-manifestazzjonijiet tal-ġilda ta' psorjasi fl-istudji ta' estensjoni open-label għal sa 5 snin ta' kura.

Funzjoni fizika u kwalità tal-hajja assoċjata mas-saħħa

Il-pazjenti kkurati b'apremilast urew titjib statistikament sinifikanti fil-funzjoni fizika, kif evalwat mill-bidla fid-Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI - Indici ta' Dizabilità tal-Kwestjonarju dwar l-Evalwazzjoni tas-Saħħa) mil-linja bażi, meta mqabbel ma' placebo f'gimghat 16 f'PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3 u fl-istudji miġbura. It-titjib fil-punteggi HAQ-DI inżamm f'gimgha 24.

Fost pazjenti li inizjalment ntgħażlu b'mod każwali għal kura b'apremilast 30 mg darbtejn kuljum, il-bidla mil-linja bażi fil-punteggi HAQ-DI f'gimgha 52 kienet ta' -0.333 fil-grupp ta' apremilast 30 mg darbtejn kuljum f'analizi miġbura tal-fażi open label ta' studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3.

Fi studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3, intwera titjib sinifikanti fil-kwalità tal-hajja assoċjata mas-saħħa, kif imkejjel mit-tibdil mil-linja bażi fid-dominju tal-iffunzjonar fiziku (PF) u l-punteggi tax-Short Form Health Survey verżjoni 2 (SF-36v2), u fil-Evalwazzjoni Funzjonali ta' Terapija ta' Mard Kroniku - Gheja (FACIT-gheja) (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-fatigue) f'pazjenti kkurati b'apremilast meta mqabbla ma' placebo f'gimghat 16 u 24. Fost pazjenti li baqghu fuq il-kura b'apremilast, li għaliha inizjalment kienu ntgħażlu b'mod każwali fil-bidu tal-istudju, it-titjib fil-funzjoni fizika u FACIT-gheja nżamm f'gimgha 52.

It-titjib fil-funzjoni fizika kif evalwat mid-dominju HAQ-DI u SF36v2PF, u l-punteggi tal-FACIT-gheja kienu miżmuma fl-istudji ta' estensjoni open-label għal sa 5 snin ta' kura.

Psorjasi fl-adulti

Is-sigurtà u effikaċja ta' apremilast ġew evalwati f'żewġ studji multicentriċi, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo (studji ESTEEM 1 u ESTEEM 2) li rreġistraw total ta' 1 257 pazjent bi psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa, li kellhom involviment ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - Body Surface Area) ta' $\geq 10\%$, puntegg ta' Indici taż-Żona ta' Psorjasi u Severità (PASI) (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)) ta' ≥ 12 , Evalwazzjoni Globali tat-Tabib statika (sPGA) (static Physician Global Assessment (sPGA)) ta' ≥ 3 (moderata jew severa), u li kienu kandidati għal fototerapija jew terapija sistemika.

Dawn l-istudji kellhom disinn simili sa gimgha 32. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum jew placebo għal 16-il gimgha (fażi kkontrollata bi placebo) u minn gimghat 16-32, il-pazjenti kollha rievew apremilast 30 mg darbtejn kuljum (fażi ta' manteniment). Matul il-Fażi ta' Rtirar mill-Kura b'Mod Każwali (gimghat 32-52), il-pazjenti li oriġinarjament kienu ntgħażlu b'mod każwali għal apremilast li kisbu mill-inqas tnaqqis ta' 75% fil-punteggi PASI tagħhom (PASI-75) (ESTEEM 1) jew tnaqqis ta' 50% fil-punteggi PASI tagħhom (PASI-50) (ESTEEM 2), intgħażlu b'mod każwali mill-ġdid f'gimgha 32 jew għal placebo jew għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum. Pazjenti li kienu ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal placebo u li tilfu r-rispons PASI-75 (ESTEEM 1) jew tilfu 50% tat-titjib PASI f'gimgha 32 meta mqabbla mal-linja Bażi (ESTEEM 2) ġew ikkurati mill-ġdid b'apremilast 30 mg darbtejn kuljum. Pazjenti li ma kisbux ir-rispons PASI mistenni sa gimgha 32, jew li inizjalment kienu ntgħażlu b'mod każwali għal placebo, baqghu fuq apremilast sa gimgha 52. L-użu ta' kortikosteroidi topiċi ta' qawwa baxxa fuq il-wiċċ, axillae, u groin, coal tar shampoo u jew preparazzjoni għall-qorriegħa u/jew salicylic acid, kienu permessi matul l-istudji. Ukoll, f'gimgha 32, individwi li ma kisbux rispons PASI-75 f'ESTEEM 1, jew rispons PASI-50 f'ESTEEM 2, kienu permessi li jużaw terapiji topiċi u/jew fototerapija flimkien mal-kura b'apremilast 30 mg darbtejn kuljum.

Wara 52 gimgha ta' kura, il-pazjenti setgħu jkomplu fuq apremilast 30 mg open-label fi hdn l-estensjoni fit-tul tal-istudji ESTEEM 1 u ESTEEM 2 għal tul ta' żmien totali ta' kura sa 5 snin (260 gimgha).

Fiż-żewġ studji, il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PASI-75 f'gimgha 16. Il-punt aħhari sekondarju maġġuri kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu puntegg sPGA ta' bla mard (0) jew kważi bla mard (1) f'gimgha 16.

Il-punteġġ medju PASI fil-linja bażi kien ta' 19.07 (medjan 16.80), u l-proporzjon ta' pazjenti b'punteġġ sPGA ta' 3 (moderat) u 4 (sever) fil-linja bażi kien ta' 70.0% u 29.8%, rispettivament, b'involverment BSA medju fil-linja bażi ta' 25.19% (medjan 21.0%). Madwar 30% tal-pazjenti kollha kienu rċiew fototerapija fil-passat u 54% kienu rċiew terapija konvenzjonali sistematika u/jew bijoloġika fototerapija għall-kura ta' psorjasi (li tinkludi kura li ma rnexxiex), b'37% li kienu rċiew terapija sistematika konvenzjonali fil-passat u 30% li kienu rċiew terapija bijoloġika fil-passat. Madwar terz tal-pazjenti ma kinux irċiew fototerapija, terapija konvenzjonali sistematika jew bijoloġika fil-passat. Total ta' 18% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' artrite psorjatika.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu risponsi PASI-50, -75 u -90, u punteġġ sPGA ta' bla mard (0) jew kważi bla mard (1), huma pprezentati f'Tabella 5 hawn taht. Il-kura b'apremilast irriżultat f'titjib sinifikanti fi psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa, kif muri mill-proporzjon ta' pazjenti b'rispons PASI-75 f'gimgha 16, meta mqabbla ma' placebo. Titjib kliniku mkejjel minn risponsi sPGA, PASI-50 u PASI-90, intwerew ukoll f'gimgha 16. Ma' dan, apremilast wera benefiċċju tal-kura f'manifestazzjonijiet multipli ta' psorjasi li jinkludu ħakk, mard tad-dwiefer, involviment tal-qorriegħa u kejl tal-kwalità tal-ħajja.

Tabella 5. Rispons kliniku f'gimgha 16 fi studji ESTEEM 1 u ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg darbtejn kuljum APR*	Placebo	30 mg darbtejn kuljum APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA^d ta' Bla Mard jew Kważi Bla Mard, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)
PASI 50, n (%)	48 (17.0)	330 (58.7)	27 (19.7)	152 (55.5)
PASI 90, n (%)	1 (0.4)	55 (9.8)	2 (1.5)	24 (8.8)
Bidla Perċentwali fil-BSA^e (%) medja ± SD	-6.9 ± 38.95	-47.8 ± 38.48	-6.1 ± 47.57	-48.4 ± 40.78
Bidla fil-ħakk VAS^f (mm), medja ± SD	-7.3 ± 27.08	-31.5 ± 32.43	-12.2 ± 30.94	-33.5 ± 35.46
Bidla f'DLQI^g, medja ± SD	-2.1 ± 5.69	-6.6 ± 6.66	-2.8 ± 7.22	-6.7 ± 6.95
Bidla f'SF-36 MCS^h, medja ± SD	-1.02 ± 9.161	2.39 ± 9.504	0.00 ± 10.498	2.58 ± 10.129

* p< 0.0001 għal apremilast vs placebo, ħlief għal ESTEEM 2 PASI 90 u Bidla f'SF-36 MCS fejn p=0.0042 u p=0.0078, rispettivament.

^a FAS = Full Analysis Set (Sett Shiħ ta' Analizi)

^b LOCF= Last Observation Carried Forward (L-Aħħar Osservazzjoni Miġjuba 'L Quddiem)

^c PASI = Psoriasis Area and Severity Index (Żona ta' Psorjasi Area u Indiċi tas-Severità)

^d sPGA = Static Physician Global Assessment (Evalwazzjoni Globali Statika tat-Tabib)

^e BSA = Body Surface Area (Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem)

^f VAS = Visual Analog Scale (Skala Analoga Viżwali); 0 = l-aħjar, 100 = l-agħar

^g DLQI = Dermatology Life Quality Index (Indiċi tal-kwalità tal-ħajja tad-Dermatoloġija); 0 = l-aħjar, 30 = l-agħar

^h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Sommarju tal-Komponent Mentali

Il-benefiċċju kliniku ta' apremilast intwera f'sottogruppi multipli definiti mid-demografija fil-linja bażi u mill-karatteristiċi kliniċi fil-linja bażi (li jinkludi t-tul tal-mard tal-psorjasi u pazjenti bi storja medika ta' artrite psorjatika). Il-benefiċċju kliniku ta' apremilast intwera wkoll irrispettivament mill-użu ta' mediċina kontra l-psorjasi fil-passat u r-rispons għall-kura kontra psorjasi l-psorjasi. Rati simili ta' rispons ġew osservati fil-meded kollha ta' piż.

Ir-rispons għal apremilast kien mgħaġġel, b'titjib akbar b'mod sinifikanti fis-sinjali u s-sintomi ta' psorjasi, li jinkludu PASI, skumdità/uġiħ tal-ġilda u ħakk, meta mqabbla ma' placebo sa gimgha 2. B'mod ġenerali, ir-risponsi PASI nkisbu sa gimgha 16 u nżammu sa gimgha 32.

Fiż-żewġ studji, il-medja ta' titjib perċentwali f'PASI mil-linja bażi baqgħet stabbli matul il-Fażi ta' Rtirar mill-Kura b'Mod Każwali għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 (Tabella 6).

Tabella 6. Persistenza tal-effett fost individwi li ntgħażlu b'mod każwali għal APR 30 darbtejn kuljum f'gimgha 0 u li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal APR 30 darbtejn kuljum f'gimgha 32 sa gimgha 52

	Punt ta' żmien	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pazjenti li kisbu PASI-75 f'gimgha 32	Pazjenti li kisbu PASI-50 f'gimgha 32
Bidla perċentwali f'PASI mil-linja bażi, medja (%) ± SD^a	Ġimgha 16	-77.7 ± 20.30	-69.7 ± 24.23
	Ġimgha 32	-88 ± 8.30	-76.7 ± 13.42
	Ġimgha 52	-80.5 ± 12.60	-74.4 ± 18.91
Bidla f'DLQI mil-linja bażi, medja ± SD^a	Ġimgha 16	-8.3 ± 6.26	-7.8 ± 6.41
	Ġimgha 32	-8.9 ± 6.68	-7.7 ± 5.92
	Ġimgha 52	-7.8 ± 5.75	-7.5 ± 6.27
Proporzjon ta' individwi bi Psorjasi tal-Qorriegħa PGA (ScPGA) 0 jew 1, n/N (%)^b	Ġimgha 16	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	Ġimgha 32	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)
	Ġimgha 52	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

^a Jinkludi individwi li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal APR 30 darbtejn kuljum f'gimgha 32 b'valur fil-linja bażi u valur wara l-linja bażi fil-ġimgha ta' studju evalwata.

^b N hu bbażat fuq individwi bi psorjasi tal-qorriegħa moderata jew aktar fil-linja bażi li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal APR 30 darbtejn kuljum f'gimgha 32. Individwi li kellhom dejta nieqsa ġew magħduda bhala li ma rrispondewx.

Fi studju ESTEEM 1, madwar 61% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 kellhom rispons PASI-75 f'gimgha 52. Mill-pazjenti b'mill-inqas rispons PASI-75 li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal placebo f'gimgha 32 matul Fażi ta' Rtirar mill-Kura b'Mod Każwali, 11.7% kellhom rispons PASI-75 f'gimgha 52. Iż-żmien medjan għat-telf ta' rispons PASI-75 fost il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal placebo kien ta' 5.1 ġimghat.

Fi studju ESTEEM 2, madwar 80.3% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 kellhom rispons PASI-50 f'gimgha 52. Mill-pazjenti b'mill-inqas rispons PASI-50 li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal placebo f'gimgha 32, 24.2% kellhom rispons PASI-50 f'gimgha 52. Iż-żmien medjan għat-telf ta' 50% tat-titjib PASI tagħhom ta' gimgha 32 kien ta' 12.4 ġimghat.

Wara li ġew irtirati b'mod każwali mit-terapija f'gimgha 32, madwar 70% tal-pazjenti fi Studju ESTEEM 1, u 65.6% tal-pazjenti fi studju ESTEEM 2, reġgħu kisbu risponsi PASI-75 (ESTEEM 1) jew PASI-50 (ESTEEM 2) wara l-bidu mill-ġdid tal-kura b'apremilast. Minhabba d-disinn tal-istudju, it-tul tal-kura mill-ġdid kien varjabbli, u varja minn 2.6 sa 22.1 ġimghat.

Fi studju ESTEEM 1, il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal apremilast fil-bidu tal-istudju u li ma kisbux rispons PASI-75 f'gimgha 32, kienu permessi li jużaw terapiji topiċi fl-istess hin u/jew fototerapija UVB bejn ġimghat 32 sa 52. Minn dawn il-pazjenti, 12% kisbu rispons PASI-75 f'gimgha 52 b'apremilast flimkien ma' kura topika u/jew fototerapija.

Fi studji ESTEEM 1 u ESTEEM 2, titjib sinifikanti (tnaqqis) fil-psorjasi tad-dwiefer, kif imkejjel permezz tal-medja ta' bidla perċentwali fl-Indiċi tas-Severità ta' Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index) mil-linja bażi, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo f'gimgha 16 ($p < 0.0001$ u $p = 0.0052$, rispettivamente). Titjib

addizzjonali fil-psorjasi tad-dwiefer gie osservat f'gimgha 32 f'pazjenti li kienu kkurati kontinwament b'apremilast.

Fi studji ESTEEM 1 u ESTEEM 2, titjib sinifikanti fil-psorjasi tal-qorriegħa ta' mill-inqas severità moderata (≥ 3), imkejjel mill-proporzjon ta' pazjenti li kisbu Evalwazzjoni Globali tat-Tabib ta' Psorjasi tal-Qorriegħa (ScPGA) (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment (ScPGA)) ta' bla mard (0) jew minima (1) f'gimgha 16, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo ($p < 0.0001$ għaž-żewġ studji). It-titjib ġeneralment inżamm f'individwi li ntgħažlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 sa gimgha 52 (Tabella 6).

Fi studji ESTEEM 1 u ESTEEM 2, titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja kif imkejjel mill-Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja: Dermatologija (DLQI) (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) u l-SF-36v2MCS, intwera f'pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo (Tabella 5). It-titjib f'DLQI inżamm sa gimgha 52 f'individwi li ntgħažlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 (Tabella 6). Ukoll, fi studju ESTEEM 1, titjib sinifikanti fil-Kwestjonarju dwar Limitazzjonijiet tax-Xogħol (Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) Index) inkiseb f'pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast meta mqabbla ma' placebo.

Fost it-832 pazjent li inizjalment intgħažlu b'mod każwali għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum, 443 pazjent (53%) dahlu fl-istudji ta' estensjoni open-label ESTEEM 1 u ESTEEM 2, u minn dawn 115-il pazjent (26%) kienu għadhom fuq il-kura f'gimgha 260. Għall-pazjenti li baqgħu fuq apremilast fl-estensjoni open-label tal-istudji ESTEEM 1 u ESTEEM 2, it-titjib kien ġeneralment miżmum fil-punteġġ PASI, affettwa l-kejl ta' BSA, tal-ħakk, tad-dwiefer u tal-kwalità tal-ħajja għal sa 5 snin.

Is-sigurtà fit-tul ta' apremilast 30 mg darbtejn kuljum f'pazjenti b'artrite psorjatika u bi psorjasi kienet evalwata għal tul ta' żmien totali tal-kura għal sa 5 snin. L-esperjenza fit-tul fi studji ta' estensjoni open-label b'apremilast kienet ġeneralment paragonabbli mal-istudji ta' 52 gimgha.

Psorjasi pedjatrika

Saret prova multicentrika, li fiha l-pazjenti ntgħažlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bil-placebo (SPROUT) f'245 individwu pedjatriku ta' età ta' bejn 6 u 17-il sena (it-tnejn inkluzi) bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa li kienu kandidati għal fototerapija jew terapija sistemika. L-individwi rreġistrati kellhom punteġġ sPGA ta' ≥ 3 (marda moderata jew severa), involviment tal-BSA ta' $\geq 10\%$, u punteġġ PASI ta' ≥ 12 , bi psorjasi li ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat b'terapija topika jew li ma kinitx xierqa għal terapija topika.

L-individwi ntgħažlu b'mod każwali f'2:1 biex jirċievu jew apremilast ($n = 163$) jew placebo ($n = 82$) għal 16-il gimgha. L-individwi b'piż tal-linja bażi ta' 20 kg sa < 50 kg irċievew apremilast 20 mg darbtejn kuljum jew placebo darbtejn kuljum, u l-individwi b'piż tal-linja bażi ta' ≥ 50 kg irċievew apremilast 30 mg darbtejn kuljum jew placebo darbtejn kuljum. F'gimgha 16, il-grupp tal-placebo nqaleb biex jirċievi apremilast (bid-doża bbażata fuq il-piż tal-linja bażi) u l-grupp ta' apremilast baqa' fuq il-medicina (skont l-assenjazzjoni originali tad-dożaġġ tagħhom) sa gimgha 52. L-individwi thallew jużaw kortikosteroidi topiċi b'qawwa baxxa jew dgħajfa fuq il-wiċċ, l-axilla, u l-groin u moisturizers tal-ġilda mhux medikati għal leżjonijiet tal-ġisem biss.

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons sPGA (definit bħala punteġġ ta' bla mard [0] jew kważi bla mard [1] b'mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti mil-linja bażi) f'gimgha 16. Il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni kien il-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons PASI-75 (tnaqqis ta' mill-inqas 75% fil-punteġġ PASI mil-linja bażi) f'gimgha 16. Punti tat-tmiem oħra f'gimgha 16 kienu jinkludu l-proporzjonijiet ta' individwi li kisbu rispons PASI-50 (tnaqqis ta' mill-inqas 50% fil-punteġġ PASI mil-linja bażi), rispons PASI-90 (tnaqqis ta' mill-inqas 90% fil-punteġġ PASI mil-linja bażi), u rispons tal-Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja tad-Dermatologija tat-Tfal (CDLQI) (punteġġ totali CDLQI ta' 0 jew 1), bidla perċentwali mil-linja bażi fil-BSA affettwata, bidla mil-linja bażi fil-punteġġ PASI, u bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' CDLQI.

L-individwi rreġistrati kienu jvarjaw fl-età, minn 6 sa 17-il sena, b'età medjana ta' 13-il sena; 41.2% tal-individwi kellhom età ta' bejn 6 u 11-il sena u 58.8% tal-individwi kellhom età ta' bejn 12 u 17-il sena. L-involvement tal-BSA medju fil-linja bażi kien ta' 31.5% (medjan ta' 26.0%), il-punteġġ medju PASI fil-linja bażi kien ta' 19.8 (medjan ta' 17.2), u l-proporzjonijiet tal-individwi b'punteġġ sPGA ta' 3 (moderat) u 4 (sever) fil-linja bażi kienu 75.5% u 24.5%, rispettivament. Mill-individwi rreġistrati, 82.9% ma rċevewx terapija sistemika konvenzjonali qabel, 82.4% ma rċevewx fototerapija qabel u 94.3% qatt ma rċevew medikazzjoni qabel.

Ir-riżultati tal-effikaċja f'gimgha 16 huma ppreżentati f'tabella 7.

Tabella 7. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 16 f'individwi pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa (popolazzjoni ITT)

Punt tat-tmiem^a	SPROUT	
	Plaċebo	Apremilast
Numru ta' individwi li ntgħażlu b'mod każwali	N = 82	N = 163
rispons sPGA ^b	11.5%	33.1%
rispons PASI-75 ^b	16.1%	45.4%
rispons PASI-50 ^b	32.1%	70.5%
rispons PASI-90 ^b	4.9%	25.2%
Bidla perċentwali mil-linja bażi fil-BSA affettwata ^c	-21.82 ± 5.104	-56.59 ± 3.558
Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ CDLQI ^{c, d}	-3.2 ± 0.45	-5.1 ± 0.31
Numru ta' individwi b'punteġġ CDLQI fil-linja bażi ta' ≥ 2	N = 76	N = 148
Rispons CDLQI ^b	31.3%	35.4%

BSA = erja tas-superfiċje tal-ġisem; CDLQI = Indiċi tal-Kwalità tal-Hajja tad-Dermatoloġija tat-Tfal; ITT = intenzjoni li jiġi ttrattat; PASI = Żona ta' Psorjasi u Indiċi tas-Severità; sPGA = Valutazzjoni Globali Statika tat-Tabib;

^a Apremilast 20 jew 30 mg darbtejn kuljum vs. plaċebo f'gimgha 16; valur p < 0.0001 għal rispons sPGA u rispons PASI-75, valur p nominali < 0.01 għall-punti tat-tmiem l-oħra kollha hlief ir-rispons CDLQI (valur p nominali 0.5616)

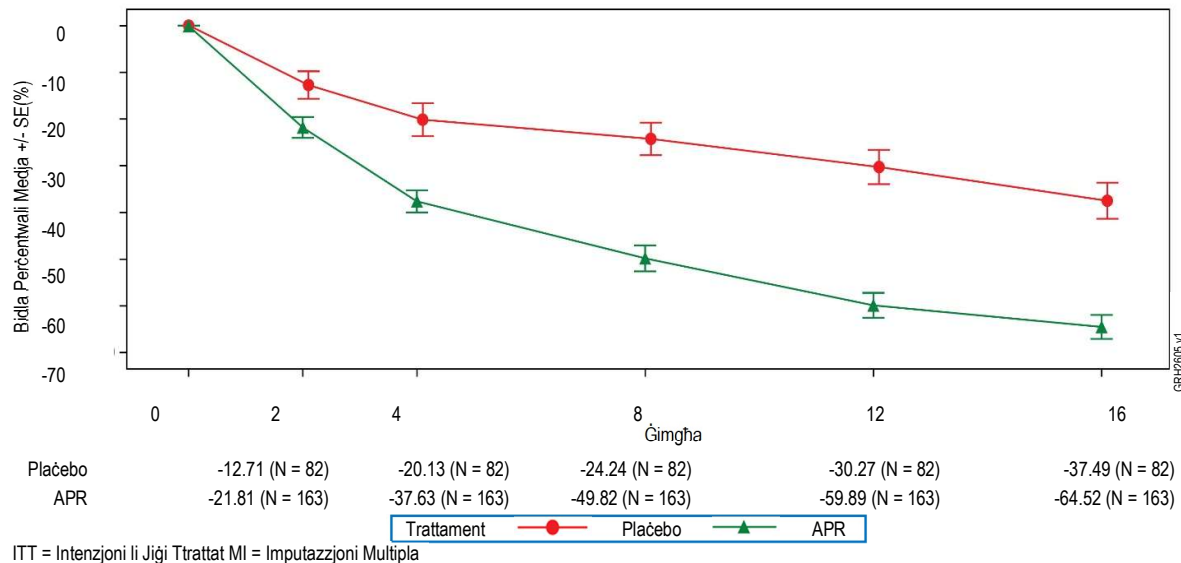
^b Proporzjon ta' individwi li kisbu r-rispons

^c Medja tal-inqas kwadri +/- żball standard

^d 0 = l-aħjar punteġġ, 30 = l-agħar punteġġ

Il-bidla perċentwali medja mil-linja bażi fil-punteġġ PASI totali f'individwi ttrattati b'apremilast u ttrattati bil-plaċebo matul il-fażi kkontrollata bil-plaċebo hija ppreżentata fil-figura 2.

Figura 2. Bidla perċentwali mil-linja bażi fil-punteġġ PASI totali sa ġimgha 16 (popolazzjoni ITT; MI)



Fost pazjenti oriġinarjament magħżula b'mod każwali għal apremilast, ir-rispons sPGA, ir-rispons PASI-75, u l-punti tat-tmien l-oħra miksuba f'ġimgha 16 inżammu sa ġimgha 52.

Marda ta' Behçet

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' apremilast ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, randomizzat, ikkontrollat bil-plaċebo (RELIEF) f'pazjenti adulti b'Marda ta' Behçet (BD) attiva b'ulċeri orali. Il-pazjenti preċedentement ġew ittrattati b'tal-inqas medikazzjoni waħda mhux bijoloġika ta' BD għall-ulċeri orali u kienu kandidati għal terapija sistemika. It-trattament konkomittanti għal BD ma kienx permess. Il-popolazzjoni studjata ssodisfat il-kriterji tal-Grupp ta' Studju Internazzjonali (ISG) għall-BD bi storja ta' leżjonijiet tal-ġilda (98.6%), ulċeri ġenitali (90.3%), muskuloskeletal (72.5%), okulari (17.4%), tas-sistema nervuża ċentrali (9.7%), jew manifestazzjonijiet GI (9.2%), epididimite (2.4%) u involviment vaskulari (1.4%). Pazjenti b'BD severa, definiti bħala dawk b'involvement tal-organu magħġuri attiv (pereż. meningoencefalite jew aneurizma tal-arterja pulmonari) kienu esklużi.

Total ta' 207 pazjenti b'BD ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu jew apremilast 30 mg darbtejn kuljum (n = 104) jew plaċebo (n = 103) għal 12-il ġimgha (fażi kkontrollata bil-plaċebo) u minn ġimghat 12 sa 64, il-pazjenti kollha rċievu apremilast 30 mg darbtejn kuljum (fażi ta' trattament attiv). L-età tal-pazjenti kienet tvarja minn 19 sa 72 sena, b'medja ta' 40 sena. It-tul medju ta' BD kien ta' 6.84 sena. Il-pazjenti kollha kellhom storja ta' ulċeri orali rikorrenti b'tal-inqas 2 ulċeri orali fl-iskrinjar u r-randomizzazzjoni: l-ghadd ta' ulċeri orali medju fil-linja bażi kien 4.2 u 3.9 fil-gruppi ta' apremilast u plaċebo, rispettivament.

Il-punt tat-tmien primarju kien l-Erja Taht il-Kurva (AUC) għan-numru ta' ulċeri orali mil-linja bażi sa ġimgha 12. Il-punti tat-tmien sekondarji kienu jinkludu miżuri oħra ta' ulċeri orali: Skala Analogika Viżwali (VAS) ta' uġigh fl-ulċera orali, proporzjon ta' pazjenti li huma mingħajr ulċeri orali (rispons shiħ), żmien għall-bidu ta' fejqan ta' ulċera orali, u proporzjon ta' pazjenti li jiksbu fejqan ta' ulċeri orali sa ġimgha 6, u li jibqgħu mingħajr ulċera orali f'kull viżta għal mill-inqas 6 ġimghat addizzjonali matul il-fażi ta' trattament ikkontrollat bil-plaċebo ta' 12-il ġimgha. Punti tat-tmien oħrajn jinkludu Punteġġ ta' Attività ta' Sindrome ta' Behçet (BSAS), Forma ta' Attività Attwali ta' BD (BDCAF), inkluz il-punteġġ tal-Indiċi ta' Attività Attwali ta' BD (BDCAI), il-Perċezzjoni tal-Pazjent tal-Attività tal-Marda, il-Perċezzjoni Ġenerali tat-Tabib tal-Attività tal-Marda u l-Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja b'BD (BD QoL).

Miżura ta' ulċeri orali

Apremilast 30 mg darbtejn kuljum irriżulta f'titjib sinifikanti fl-ulċeri orali kif muri mill-AUC għan-numru ta' ulċeri orali mil-linja bażi sa ġimgha 12 ($p < 0.0001$), meta mqabbel ma' placebo.

Titjib sinifikanti f' miżuri oħra ta' ulċeri orali ntwerfa f' ġimgha 12.

Tabella 8. Rispons kliniku ta' ulċeri orali f' ġimgha 12 f'RELIEF (popolazzjoni ITT)

Punt tat-tmiem ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg BID N = 104
AUC ^b għan-numru ta' ulċeri orali mil-linja bażi sa Ġimgha 12 (MI)	LS Medju 222.14	LS Medju 129.54
Bidla mil-linja bażi fl-uġigh fl-ulċeri orali kif imkejla b'VAS ^c f' ġimgha 12 (MMRM)	LS Medju -18.7	LS Medju -42.7
Proporzjon ta' individwi li jiksbu fejqan ta' ulċeri orali (mingħajr ulċeri orali) sa Ġimgha 6, u li jibqgħu mingħajr ulċeri orali f' kull viżta għal mill-inqas 6 ġimghat addizzjonali matul il-Faži ta' Trattament ikkontrollata bil-Placebo ta' 12-il ġimgha	4.9 %	29.8%
Żmien medjan (ġimghat) għal fejqan ta' ulċeri orali matul il-Faži tat-Trattament ikkontrollata bil-Placebo	8.1 ġimghat	2.1 ġimghat
Proporzjon ta' individwi b'rispons shih għal ulċeri orali f' ġimgha 12 (NRI)	22.3 %	52.9 %
Proporzjon ta' individwi b'rispons parzjali għal ulċeri orali ^d f' ġimgha 12 (NRI)	47.6 %	76.0 %

ITT=intenzjoni li jiġi ttrattat; LS=l-inqas kwadri; MI=imputazzjoni multipla; MMRM=mudell ta' effetti mħallta għal miżuri ripetuti; NRI=imputazzjoni ta' min ma jirrispondix; BID=darbtejn kuljum.

^a valur $p < 0.0001$ għal apremilast kollha kontra placebo

^b AUC = Erja Taht il-Kurva.

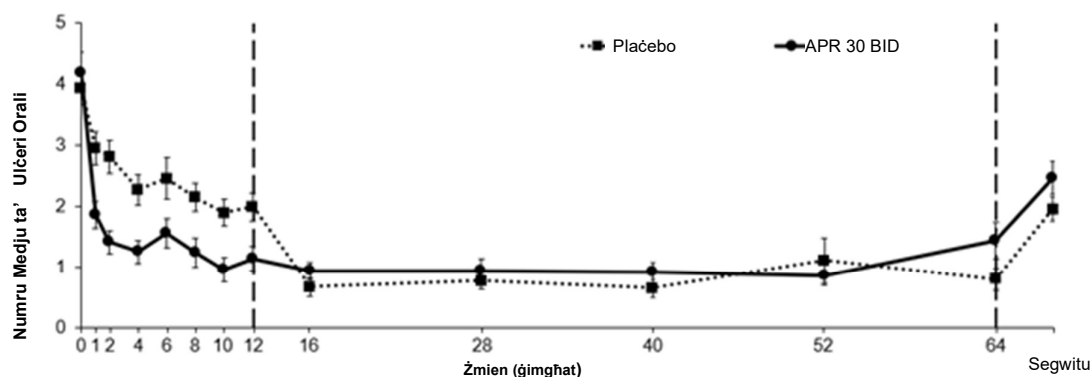
^c VAS = Skala Analoga Viżwali; 0=l-ebda uġigh, 100=l-agħar uġigh possibbli.

^d Rispons parzjali ta' ulċeri orali=numru ta' ulċeri orali mnaqqsa b' ≥ 50 % wara l-linja bażi (Analizi esploratorja); valur p nominali – < 0.0001

Fost 104 pazjenti li oriġinarjament ġew randomizzati għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum, 75 pazjent (bejn wiehied u ieħor 72%) baqgħu fuq dan it-trattament f' ġimgha 64. Tnaqqis sinifikanti fl-għadd medju ta' ulċeri orali u uġigh fl-ulċeri orali ġie osservat fil-grupp ta' trattament ta' apremilast 30 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-grupp ta' trattament bil-placebo f' kull viżta, sa minn ġimgha 1, sa ġimgha 12 għal numru ta' ulċeri orali ($p \leq 0.0015$) u għal uġigh fl-ulċeri orali ($p \leq 0.0035$). Fost il-pazjenti li ġew ittrattati kontinwament b'apremilast u li baqgħu fl-istudju, it-titjib fl-ulċeri orali u t-tnaqqis ta' uġigh fl-ulċeri orali nżammu matul ġimgha 64 (Figuri 3 u 4).

Fost pazjenti li oriġinarjament ġew randomizzati għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum li baqgħu fl-istudju, il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'rispons shih u rispons parzjali ta' ulċeri orali nżammu matul ġimgha 64 (53.3% u 76.0% rispettivament).

Figura 3 Numru medju ta' ulċeri orali skont il-punt taż-żmien f'gimgha 64 (popolazzjoni ITT; DAO)



Gimghat	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Segwitu
Placebo, n (Medju)	103	98	97	93	91	86	83	82	83	78	73	70	67	82
	(3.9)	(2.9)	(2.8)	(2.3)	(2.5)	(2.2)	(1.9)	(2.0)	(0.7)	(0.8)	(0.7)	(1.1)	(0.8)	(2.0)
APR 30 BID n (Medju)	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85
	(4.2)	(1.9)	(1.4)	(1.3)	(1.6)	(1.2)	(1.0)	(1.1)	(0.9)	(0.9)	(0.9)	(0.9)	(1.4)	(2.5)

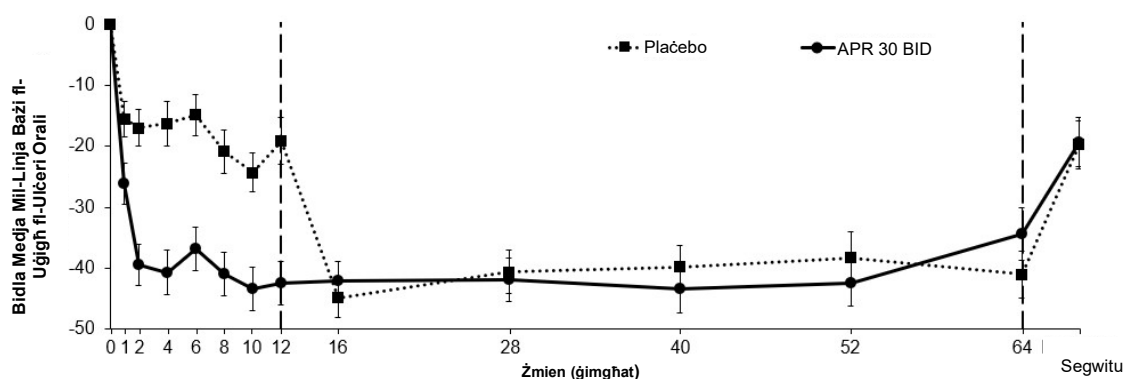
ITT = Intenzjoni li Jiġi Ttrattat; DAO = Data Kif Osservat.

APR 30 BID = apremilast 30 mg darbtejn kuljum.

Nota: Il-placebo jew APR 30 mg BID jindika l-grupp ta' trattament li fih il-pazjenti ġew randomizzati. Pazjenti fi grupp ta' trattament bil-placebo qalbu għal APR 30 BID f'gimgha 12.

Il-punt tat-tmiem ta' segwitu kien ta' 4 gimghat wara li l-pazjenti temmew gimgha 64 jew 4 gimghat wara li l-pazjenti waqqfu t-trattament qabel gimgha 64.

Figura 4 Bidla medja mil-linja bażi fl-uġigh fl-ulċeri orali fuq skala analoga viżwali skont il-punt taż-żmien sa gimgha 64 (Popolazzjoni ITT; DAO)



Gimghat	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Segwitu
Placebo, n (Medju)	95	96	91	90	85	82	81	82	77	73	70	68	81
	(-15.5)	(-17.0)	(-16.3)	(-14.9)	(-20.9)	(-24.3)	(-19.1)	(-44.8)	(-40.6)	(-39.8)	(-38.3)	(-41.0)	(-19.7)
APR 30 BID n (Medju)	95	97	99	97	92	93	95	94	91	84	78	75	84
	(-26.1)	(-39.4)	(-40.7)	(-36.8)	(-41.0)	(-43.4)	(-42.5)	(-42.1)	(-41.9)	(-43.5)	(-42.4)	(-34.3)	(-19.3)

30 APR BID = apremilast darbtejn kuljum; ITT = Intenzjoni li Jiġi Ttrattat; DAO = Data Kif Osservat

Nota: Il-placebo jew APR 30 mg BID jindika l-grupp ta' trattament li fih il-pazjenti ġew randomizzati. Pazjenti fi grupp ta' trattament bil-placebo qalbu għal APR 30 BID f'gimgha 12.

Il-punt tat-tmiem ta' segwitu kien ta' 4 gimghat wara li l-pazjenti temmew gimgha 64 jew 4 gimghat wara li l-pazjenti waqqfu t-trattament qabel gimgha 64.

Titjib fl-attività ġenerali tal-marda ta' Behċet

Apremilast 30 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' placebo, irrizulta fi tnaqqis sinifikanti fl-attività ġenerali tal-marda, kif muri mill-bidla medja mil-linja bażi f'gimgha 12 fil-BSAS ($p < 0.0001$) u fil-

BDCAF (BDCAI, Perċezzjoni tal-Pazjent tal-Attività tal-Marda, u l-Perċezzjoni Ġenerali tat-Tabib dwar l-Attività tal-Marda; valuri $p \leq 0.0335$ għat-tliet komponenti kollha).

Fost pazjenti li oriġinarjament ġew randomizzati għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum li baqgħu fl-istudju, it-titjib (bidla medja mil-linja bażi) kemm fil-BSAS kif ukoll fil-BDCAF inżamm f'gimgha 64.

Titjib fil-kwalità tal-ħajja

Apremilast 30 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' placebo, irriżulta f'titjib sostanzjalment ikbar fil-kwalità tal-ħajja (QoL) f'gimgha 12, kif muri mill-Kwestjonarju QoL ta' BD ($p = 0.0003$).

Fost pazjenti li oriġinarjament ġew randomizzati għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum li baqgħu fl-istudju, it-titjib fil-QoL ta' BD inżamm f'gimgha 64.

Pazjenti pedjatriċi

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'apremilast f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni bil-marda ta' Behċet (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Apremilast jiġi assorbit tajjeb, b'bijodisponibilità orali assoluta ta' madwar 73%, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) li sehhew f'hin medjan (t_{max}) ta' madwar 2.5 sigħat. Il-farmakokinetika ta' apremilast hi lineari, b'żieda proporzjonali għad-doża f'esponiment sistemiku fil-medda tad-doża ta' 10 sa 100 mg kuljum. L-akkumulazzjoni hi minima meta apremilast jingħata darba kuljum, u madwar 53% f'individwi b'saħħithom, u 68% f'pazjenti bi psorjasi meta jingħata darbtejn kuljum. L-għoti flimkien mal-ikel ma jibdilx il-bijodisponibilità, u għalhekk, apremilast jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' apremilast mal-proteina fil-plażma umana hu ta' madwar 68%. Il-medja tal-volum apparenti tad-distribuzzjoni (V_d) hu ta' 87 L, li jindika distribuzzjoni extravaskulari.

Bijotrasformazzjoni

Apremilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv kemm minn CYP kif ukoll minn passaġġi li mhumiex medjati minn CYP, li jinkludu ossidazzjoni, idrolisi, u konjugazzjoni, u dan jissuġġerixxi li l-inibizzjoni ta' passaġġ wieħed tat-tneħħija mhux probabbli li se tikkawża interazzjoni notevoli bejn mediċina u ohra. Il-metaboliżmu ossidattiv ta' apremilast jiġi medjat primarjament minn CYP3A4, b'kontribuzzjonijiet minuri minn CYP1A2 u CYP2A6. Apremilast hu l-komponent maġġuri li jiċċirkola wara l-għoti orali. Apremilast jgħaddi minn metaboliżmu estensiv, bi 3% u 7% biss tal-kompost ġenitur mogħti li jiġi rkuprat fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Il-metabolit inattiv maġġuri li jiċċirkola hu l-konjugat ta' glucuronide ta' *O*-demethylated apremilast (M12). B'mod konsistenti mal-fatt li apremilast hu sottostrat ta' CYP3A4, l-esponiment għal apremilast jonqos meta jingħata fl-istess hin ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4.

In vitro, apremilast mhuwiex inibitur jew induttur tal-enzimi ta' ċitokrom P450. Għalhekk, apremilast mogħti flimkien ma' sottostrati ta' enzimi ta' CYP mhuwiex probabbli li jaffettwa t-tneħħija u l-esponiment tas-sustanzi attivi li jiġu metabolizzati minn enzimi ta' CYP.

In vitro, apremilast hu sottostrat, u inibitur dgħajfef ta' P-glikoproteina ($IC_{50} > 50 \mu M$). Madankollu, interazzjonijiet klinikament rilevanti medjati permezz ta' P-gp mhumiex mistennija li jseħħu.

In vitro, apremilast għandu f'it jew l-ebda effett inibitorju ($IC_{50} > 10 \mu M$) fuq Trasportatur Organiku tal-Katjoni (OCT) (Organic Anion Transporter (OAT))1 u OAT3, Organic Cation Transporter (OCT)2, Polypeptide Organika li Titrtransporta l-Anjoni (OATP) (Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP))1B1 u OATP1B3, jew proteina reżistenti għal kanċer tas-sider (BRCP) (Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)) u mhuwiex sottostrat għal dawn it-trasportaturi. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn mediċina mhumiex probabbli meta apremilast jingħata flimkien ma' mediċini li huma sottostrati jew inibituri ta' dawn it-trasportaturi.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' apremilast mill-plażma hi bħala medja 10 L/siegħa f'individwi b'saħħithom, b'half-life tal-eliminazzjoni terminal ta' madwar 9 sigħat. Wara l-ghoti orali apremilast radjutikkettat, madwar 58% u 39% tar-radjoattività tiġi rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, b'madwar 3% u 7% tad-doża radjuattiva li tiġi rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament.

Pazjenti anzjani

Apremilast gie studjat f'individwi żgħar u anzjani b'saħħithom. L-esponiment f'individwi anzjani (minn 65 sa 85 sena) hu madwar 13% oghla fl-AUC u madwar 6% oghla fis- C_{max} għal apremilast minn dak f'individwi żgħar (minn 18 sa 55 sena). Hemm dejta farmakokinetika limitata f'individwi li għandhom aktar minn 75 sena fl-istudji kliniċi. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Il-farmakokinetika ta' apremilast giet evalwata fi prova klinika f'individwi ta' età għal bejn 6 u 17-il sena bi psorjasi tal-plakka moderata sa severa bil-kors tad-doża pedjatrika rakkomandata (ara sezzjoni 5.1). L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-esponiment fi stat fiss (AUC u C_{max}) ta' apremilast f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu l-kors tad-doża pedjatrika (20 mg jew 30 mg darbtejn kuljum, ibbażat fuq il-piż tal-ġisem) kien simili għall-esponiment fi stat fiss f'pazjenti adulti bid-doża ta' 30 mg darbtejn kuljum.

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-PK ta' apremilast bejn individwi adulti b'indeboliment hafif jew moderata tal-kliewi u individwi b'saħħithom mqabbla ($N = 8$ kull wieħed). Ir-riżultati juru li l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-kliewi.

Fi 8 individwi adulti b'indeboliment sever tal-kliewi li ngħataw doża waħda ta' 30 mg apremilast, l-AUC u $s-C_{max}$ ta' apremilast żdiedu b'madwar 89% u 42%, rispettivament. Id-doża ta' apremilast għandha tiġi mnaqqsa għal 30 mg darba kuljum f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi ($eGFR$ ta' inqas minn 30 mL/min/1.73 m² jew $CL_{cr} < 30$ mL/min).

F'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 snin 'il fuq b'indeboliment sever tal-kliewi, id-doża ta' apremilast għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum għal tfal li jiżnu mill-inqas 50 kg u għal 20 mg darba kuljum għal tfal li jiżnu 20 kg sa inqas minn 50 kg (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' apremilast u l-metabolit maġġuri tiegħu M12, ma jiġux affettwati minn indeboliment moderat jew sever tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. M'hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal immunotossiku, irritazzjoni tal-ġilda, jew fototossicità.

Fertilità u żvilupp embrijoniku bikri

Fi studju dwar il-fertilità fil-ġrieden maskili, apremilast f'doži orali ta' 1, 10, 25, u 50 mg/kg/jum ma pproduċa l-ebda effetti fuq il-fertilità maskili; il-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL-No Observed Adverse Effect Level) għall-fertilità maskili kien aktar minn 50 mg/kg/jum 3 darbiet tal-esponiment kliniku.

Fi studju kombinat dwar il-fertilità ta' ġrieden nisa u t-tossicità fl-iżvilupp embrijufetali b'doži orali ta' 10, 20, 40, u 80 mg/kg/jum, ġie osservat titwil fiċ-ċikli estrużi u żieda fiż-żmien għat-tgħammir f'doża ta' 20 mg/kg/jum u aktar; minkejja dan, il-ġrieden kollha għammru u r-rati tat-tqala ma kinux affettwati. Il-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOEL) għall-fertilità fin-nisa kien ta' 10 mg/kg/jum (1.0 darba tal-esponiment kliniku).

Żvilupp embrijufetali

Fi studju kombinat dwar il-fertilità ta' ġrieden nisa u t-tossicità fl-iżvilupp embrijufetali b'doži orali ta' 10, 20, 40, u 80 mg/kg/jum, il-piżijiet assoluti u/jew relattivi tal-qalb tal-ommijiet ġrieden żdiedu f'doži ta' 20, 40, u 80 mg/kg/jum. Ġiet osservata żieda fin-numri ta' assorbimenti mill-ġdid u tnaqqis fin-numri ta' tarsals ossifikati f'doži ta' 20, 40, u 80 mg/kg/jum. Tnaqqis fil-piżijiet fetali u dewmien fl-ossifikazzjoni tal-għadma supraokkipitali tal-kranju ġew osservati f'doži ta' 40 u 80 mg/kg/jum. L-NOEL tal-omm u tal-iżvilupp fil-ġrieden kien ta' 10 mg/kg/jum (1.3 drabi tal-esponiment kliniku).

Fi studju dwar it-tossicità fl-iżvilupp embrijufetali fix-xadini, doži orali ta' 20, 50, 200, u 1,000 mg/kg/jum irriżultaw f'żieda relata mad-doża ta' telf qabel it-twelid (korrimenti) f'doži ta' 50 mg/kg/jum u oghla; l-ebda effett relatat mal-artiklu tat-test fit-telf qabel it-twelid ma ġie osservat f'doża ta' 20 mg/kg/jum (1.4 drabi tal-esponiment kliniku).

Żvilupp qabel u wara t-twelid

Fi studju ta' qabel u wara t-twelid, apremilast ingħata mill-ħalq lil ġrieden nisa tqal f'doži ta' 10, 80 u 300 mg/kg/jum minn jum tal-ġestazzjoni (GD) 6 sa Jum 20 tat-treddiġh. Ġie osservat tnaqqis fil-piż u fiż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-omm, u mewt waħda assoċjata ma' diffikultà fit-twelid tal-frieħ f'doża ta' 300 mg/kg/jum. Sinjali fiżiċi ta' tossicità tal-omm assoċjata mat-twelid tal-frieħ ġiet osservata wkoll f'gurdiena waħda f'kull waħda mid-doži ta' 80 u 300 mg/kg/jum. Ġiet osservata żieda fl-imwiet tal-frieħ immedjament qabel u wara t-twelid tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ matul l-ewwel ġimġha tat-treddiġh f'doża ta' ≥ 80 mg/kg/jum (≥ 4.0 darbiet tal-esponiment kliniku). Ma kien hemm l-ebda effetti relatati ma' apremilast fuq it-tul tat-tqala, in-numru ta' ġrieden tqal fit-tmiem tal-perjodu ta' ġestazzjoni, in-numru ta' ġrieden li welldu l-frieħ, jew kwalunkwe effetti tal-iżvilupp fil-frieħ f'jum 7 wara t-twelid. Hu probabbli li effetti tal-iżvilupp fil-frieħ osservati matul l-ewwel ġimġha tal-perjodu wara t-twelid, kienu relatati mat-tossicità fil-frieħ relatata ma' apremilast (tnaqqis fil-piż tal-frieħ u fil-vijabilità) u/jew tnaqqis fil-kura tal-omm tal-frieħ tagħha (inċidenza oghla tal-ebda ħalib fl-istonku tal-frieħ). L-effetti kollha tal-iżvilupp ġew osservati matul l-ewwel ġimġha tal-perjodu wara t-twelid; ma ġew osservati l-ebda effetti relatati ma' apremilast matul il-bqija tal-perjodi ta' qabel u wara l-ftim, li jinkludu maturazzjoni sesswali, parametri tal-imġiba, tgħammir, fertilità u tal-utru. L-NOEL fil-ġrieden għat-tossicità materna u l-ġenerazzjoni F1 kien ta' 10 mg/kg/jum (1.3 darba tal-AUC kliniku).

Studji dwar il-karċinoġeniċità

Studji dwar il-karċinoġeniċità fil-ġrieden u l-firien ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità relatata mal-kura b'apremilast.

Studji dwar il-ġenotossicità

Apremilast mhuwiex ġenotossiku. Apremilast ma kkawżax mutazzjonijiet f'assaġġ ta' Ames jew aberrazzjonijiet ta' kromożomi f'limfoċiti ta' demm periferali uman fil-preżenza jew assenza ta' attivazzjoni metabolika. Apremilast ma kienx klastoġeniku f'assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-ġrieden f'dożi sa 2,000 mg/kg/jum.

Studji oħrajn

M'hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal immunotossiku, irritazzjoni tal-ġilda, jew fototossicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline (E460)

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium (E468)

Magnesium stearate (E572)

Silica colloidal anhydrous (E551)

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Di-acetylated monoglycerides (E472a)

Iron oxide red (E172)

Il-pilloli ta' 20 mg fihom ukoll iron oxide yellow (E172).

Il-pilloli ta' 30 mg fihom ukoll iron oxide yellow (E172) u iron oxide black (E172).

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Apremilast Accord pakketti tal-bidu tat-trattament

Folji tal-fojl tal-aluminju tal-PVC/PVDC li fihom 27 pillola miksija b'rita (4×10 mg, 23×20 mg).

Folji tal-fojl tal-aluminju tal-PVC/PVDC li fihom 27 pillola miksija b'rita (4×10 mg, 4×20 mg, 19×30 mg).

Apremilast Accord 20 mg pakketti

Folji tal-fojl tal-aluminju tal-PVC/PVDC li fihom 14-il pillola miksija b'rita, f'daqs tal-pakkett ta' 56 pillola.

Folji mtaqqba tal-aluminju tal-PVC/PVDC ta' doża waħda li fihom 14 x 1 pillola miksija b'rita, f'daqs tal-pakkett ta' f'56 x 1 pillola.

Apremilast Accord 30 mg pakketti

Folji tal-fojl tal-aluminju tal-PVC/PVDC li fihom 14-il pillola miksija b'rita, f'daqs tal-pakkett ta' 56 pillola jew f'pakketti multipli li jkun fihom 168 pillola (3 pakketti ta' 56) miksija b'rita.

Folji mtaqqba tal-aluminju tal-PVC/PVDC ta' doża waħda li fihom 14 x 1 pillola miksija b'rita, f'daqs tal-pakkett ta' 56 x 1 pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodot t mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

Aprelimast Accord 10 mg, 20 mg pilloli miksija b'rita (pakkett tal-bidu tat-trattament)

EU/1/24/1796/005

Aprelimast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg pilloli miksija b'rita (pakkett tal-bidu tat-trattament)

EU/1/24/1796/001

Aprelimast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Aprelimast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' April 2024

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>.

ANNESS II

- A. 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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, 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 ppreżentati 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 kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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-tqeghid 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-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini 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).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Wallet card li jkun fiha l-pakkett tal-bidu tat-trattament ta' ġimagħtejn

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita
Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
apremilast

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg jew 20 mg ta' apremilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
Pakkett tal-bidu tat-trattament

Kull pakkett ta' 27 pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' ġimagħtejn fih:
4 pilloli miksija b'rita ta' 10 mg
23 pillola miksija b'rita ta' 20 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali. Ġimgħa 1

Ġimgħa 2

Jum 1 Jum 8

Jum 2 Jum 9

Jum 3 Jum 10

Jum 4 Jum 11

Jum 5 Jum 12

Jum 6 Jum 13

Jum 7 Jum 14

Ix-xemx bhala simbolu għad-doża ta' filghodu

Il-qamar bhala simbolu għad-doża ta' filghaxija

Irreferi għall-wallet card għad-doża ta' kuljum

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

10. PREKAWZJONIJIET 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/24/1796/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Wallet card li jkun fiha l-pakkett tal-bidu tal-kura ta' ġimagħtejn

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita
Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita
apremilast

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg, 20 mg or 30 mg ta' apremilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

Pakkett tal-bidu tal-kura

Kull pakkett ta' 27 pillola miksija b'rita għal skeda ta' kura ta' ġimagħtejn fih:

4 pilloli miksija b'rita ta' 10 mg

4 pilloli miksija b'rita ta' 20 mg

19-il pillola miksija b'rita ta' 30 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali. Ġimgħa 1

Ġimgħa 2

Jum 1 Jum 8

Jum 2 Jum 9

Jum 3 Jum 10

Jum 4 Jum 11

Jum 5 Jum 12

Jum 6 Jum 13

Jum 7 Jum 14

Ix-xemx bhala simbolu għad-doża ta' filghodu

Il-qamar bhala simbolu għad-doża ta' filghaxija

Irreferi għall-wallet card għad-doża ta' kuljum.

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

10. PREKAWZJONIJIET 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/24/1796/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg
Apremilast Accord 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ssigillata ġewwa l-wallet card

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apremilast Accord 10 mg pilloli

Apremilast Accord 20 mg pilloli

apremilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ssigillata ġewwa l-wallet card

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apremilast Accord 10 mg pilloli

Apremilast Accord 20 mg pilloli

Apremilast Accord 30 mg pilloli

apremilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
apremilast

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' apremilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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

10. PREKAWZZJONIJET 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/24/1796/006
EU/1/24/1796/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Apremilast Accord 20 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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita
apremilast

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' apremilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

10. PREKAWZJONIJIET 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/24/1796/002
EU/1/24/1796/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Apremilast Accord 30 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 (bil-kaxxa blu)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita
apremilast

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg apremilast

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 168 (3 pakketti ta' 56) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**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

**10. PREKAWZJONIJIET 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/24/1796/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Apremilast Accord 30 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 TA' PAKKETTI MULTIPLI minghajr il-kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita
apremilast

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg apremilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

10. PREKAWZJONIJIET 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
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/24/1796/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Apremilast Accord 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Apremilast Accord 20 mg pilloli
apremilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Apremilast Accord 30 mg pilloli
apremilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita

Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita

apremilast

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Apremilast Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Apremilast Accord
3. Kif għandek tiehu Apremilast Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Apremilast Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Apremilast Accord u għalxiex jintuża

X'inhum Apremilast Accord

Apremilast Accord fih is-sustanza attiva 'apremilast'. Din tappartjeni għal grupp ta' medicini msejjaħ inibituri ta' phosphodiesterase 4, li jgħinu biex inaqqsu l-infjammazzjoni.

Għalxiex jintuża Apremilast Accord

Apremilast Accord jintuża biex jikkura adulti bil-kundizzjonijiet li ġejjin:

- **Artrite psorjatika attiva**- jekk ma tistax tuża tip ieħor ta' medicina li tissejjaħ 'Disease-Modifying Antirheumatic Drugs' (DMARDs) jew meta tkun ippruvajt xi waħda minn dawn il-medicini u ma tkunx ħadmet.
- **Psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa** – jekk ma tkunx tista' tuża waħda millil-kuri li ġejjin jew meta tkun ippruvajt waħda minn dawn il-kuri u ma tkunx ħadmet:
 - fototerapija – kura fejn ċerti żoni tal-ġisem jiġu esposti għal dawl ultraviolet
 - terapija sistemika – kura li taffettwa l-ġisem kollu aktar milli żona waħda biss, bħal 'cyclosporin', 'methotrexate' jew 'psoralen'.
- **Il-marda ta' Behçet (BD)** - biex tittratta ulċeri fil-ħalq li hija problema komuni għal persuni b'din il-marda.

Apremilast Accord jintuża biex jittratta tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin 'il fuq u li jiżnu mill-inqas 20 kg bil-kundizzjoni li ġejja:

- **Psorjasi tal-plakka moderata sa severa** – jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li huwa xieraq għalik li tiehu terapija sistemika bħal Apremilast Accord.

X'inhum artrite psorjatika

Artrite psorjatika hi marda infjammatorja tal-ġogi, normalment akkumpanjata minn psorjasi, marda infjammatorja tal-ġilda.

X'inh i psorjasi tal-plakka

Psorjasi hi marda infjammatorja tal-ġilda, li tista' tikkawża rqajja' hoxnin homor, bil-qxur, bil-hakk u bl-uġiġh fuq il-ġilda tiegħek u tista' taffettwa wkoll il-qorriegħa u d-dwiefer.

X'inh i marda ta' Behçet

Il-marda ta' Behçet hija tip rari ta' marda infjammatorja li taffettwa ħafna partijiet tal-ġisem. L-iktar problema komuni hija ulçeri fil-halq.

Kif jahdem Apremilast Accord

Artrite psorjatika, psorjasi u marda ta' Behçet normalment huma kundizzjonijiet li jdumu għal ħajtek kollha u li għalihom bħalissa m'hemmx kura. Apremilast Accord jahdem billi jnaqqas l-attività ta' enzima fil-ġisem li tissejjah 'phosphodiesterase 4', li hi involuta fil-proċess tal-infjammazzjoni. Billi jnaqqas l-attività ta' din l-enzima, Apremilast Accord jista' jgħin biex jikkontrolla l-infjammazzjoni assoċjata ma' artrite psorjatika, psorjasi u marda ta' Behçet, u b'hekk inaqqas is-sinjali u s-sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet.

F'adulti b'artrite psorjatika, il-kura b'Apremilast Accord tirriżulta f'titjib f'gogi minfuħin u bl-uġiġh, u jista' jtejjeb il-funzjoni fiżila ġenerali tiegħek.

F'adulti u fi tfal u adolexxenti mill-età ta' 6 snin u li jiżnu mill-inqas 20 kg bi psorjasi, il-kura b'Apremilast Accord tirriżulta fi tnaqqis fil-plakki psorjatiċi tal-ġilda u s-sinjali u s-sintomi oħrajn tal-marda.

F'adulti bil-marda ta' Behçet, it-trattament b'Apremilast Accord jnaqqas in-numru ta' ulçeri fil-halq u jista' jwaqqafhom kompletament. Dan jista' wkoll inaqqas l-uġiġh assoċjat.

Intwera wkoll li Apremilast Accord jtejjeb il-kwalità tal-ħajja f'pazjenti adulti u pedjatriċi bi psorjasi, pazjenti adulti b'artrite psorjatika u pazjenti adulti bil-marda ta' Behçet. Dan ifisser li l-impatt tal-kundizzjoni tiegħek fuq l-attivitàt ta' kuljum, relazzjonijiet u fatturi oħrajn, għandu jkun inqas milli kien qabel.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Apremilast Accord

Tiħux Apremilast Accord:

- jekk inti allergiku għal apremilast jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew jekk taħseb li tista' tkun tqila

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Apremilast Accord.

Dipressjoni u ħsibijiet ta' suwiċidju

Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda Apremilast Accord jekk għandek dipressjoni li qed tmur għall-aġħar bi ħsibijiet ta' suwiċidju.

Inti jew il-persuna li tieħu ħsiebek għandha wkoll tgħid lit-tabib tiegħek minnufih dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata, sentimenti ta' dipressjoni u kwalunkwe ħsieb ta' suwiċidju li jista' jkollok wara li tieħu Apremilast Accord.

Problemi severi tal-kliwi

Jekk għandek problemi severi tal-kliwi, id-doża tiegħek ser tkun differenti – ara sezzjoni 3.

Jekk int taht il-piż

Kellem lit-tabib tiegħek waqt li qed tiehu Apremilast Accord jekk tiflel il-piż mingħajr ma jkollok intenzjoni li tagħmel dan.

Problemi tal-Imsaren

Jekk ikollok dijarea, dardir, jew rimettar severi, għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Apremilast Accord mhux rakkomandat għall-użu fi tfal li għandhom psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa u li għandhom età ta' inqas minn 6 snin jew jiżnu inqas minn 20 kg, minhabba li ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' età u piż.

Apremilast Accord mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena f'indikazzjonijiet ohra, minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Apremilast Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini li jinkisbu mingħjr riċetta u mediċini li ġejjin mill-hxejjex. Dan hu għax Apremilast Accord jista' jaffettwa l-mod li bih jahdmu xi mediċini ohrajn. Ukoll, xi mediċini ohrajn jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jahdem Apremilast Accord.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu Apremilast Accord jekk qed tiehu kwalunkwe mill-mediċini li ġejjin:

- rifampicin – antibijotiku li jintuża kontra t-tuberkulozi
- phenytoin, phenobarbital u carbamazepine - mediċini li jintużaw fil-kura ta' aċċessjonijiet jew epilessija
- St John's Wort – mediċina li ġejja mill-hxejjex li tintuża għal ansjetà hafifa u depressjoni.

Tqala u treddigh

Tihux Apremilast Accord jekk inti tqila jew jekk taħseb li tista' tkun tqila.

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

Ftit hemm informazzjoni dwar l-effetti ta' Apremilast Accord fit-tqala. M'għandekx tinqabad tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul il-kura b'Apremilast Accord.

Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-halib tal-bniedem. M'għandekx tuża Apremilast Accord waqt li tkun tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Apremilast Accord m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Apremilast Accord fih il-lactose

Apremilast Accord fih il-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Apremilast Accord fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid prattikament "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu Apremilast Accord

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispjazzar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Meta tibda tiehu Apremilast Accord għall-ewwel darba, se tircievi 'pakkett tal-bidu tal-kura' li jkun fih biżżejjed pilloli għal total ta' ġimagħtejn ta' trattament.
- Il-'pakkett tal-bidu tal-kura' hi ttikkettat b'mod ċar biex jiġi aċċertat li inti tiehu l-pillola li suppost fil-hin li suppost.
- Il-kura tiegħek se tibda f'doża iktar baxxa u din se tiżdied b'mod gradwali matul l-ewwel ġimgħatal-kura (fażi tat-titrazzjoni).
- Il-'pakkett tal-bidu tal-kura' se jkun fih ukoll biżżejjed pilloli għal ġimgħa oħra fid-doża rakkomandata.
- Ladarba d-doża rakkomandata tkun intlaħqet, inti se jkollok biss qawwa ta' pillola waħda fil-pakketti li għalihom tkun ingħatajt riċetta.
- Inti se tgħaddi mill-istadju li żżid id-doża tiegħek b'mod gradwali darba biss, anki jekk terġa' tibda t-trattament.

Adulti

- Id-doża rakkomandata ta' Apremilast Accord għal pazjenti adulti hi ta' 30 mg darbtejn kuljum wara li titlesta l-fażi tat-titrazzjoni, kif muri fit-tabella hawn taht - doża waħda ta' 30 mg filgħodu u doża waħda ta' 30 mg filgħaxija, b'intervall ta' madwar 12-il siegħa, mal-ikel jew fuq stonku vojta. Din hi doża totali ta' kuljum ta' 60 mg.

Jum	Doża ta' filgħodu	Doża ta' filgħaxija	Doża totali ta' kuljum
Jum 1	10 mg (roża)	Tihux doża	10 mg
Jum 2	10 mg (roża)	10 mg (roża)	20 mg
Jum 3	10 mg (roża)	20 mg (kannella)	30 mg
Jum 4	20 mg (kannella)	20 mg (kannella)	40 mg
Jum 5	20 mg (kannella)	30 mg (beige)	50 mg
Jum 6 u wara	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin 'il fuq

- Id-doża ta' Apremilast Accord se tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem.

Għal pazjenti li jiżnu minn 20 kg sa inqas minn 50 kg: Id-doża rakkomandata ta' Apremilast Accord hi ta' 20 mg darbtejn kuljum, wara li titlesta l-fażi tat-titrazzjoni, kif muri fit-tabella hawn taht - doża waħda ta' 20 mg filgħodu u doża waħda ta' 20 mg filgħaxija, b'intervall ta' madwar 12-il siegħa, mal-ikel jew fuq stonku vojta. Din hi doża totali ta' kuljum ta' 40 mg.

Piż ta' 20 kg sa inqas minn 50 kg			
Jum	Doża ta' Filghodu	Doża ta' Filghaxija	Doża Totali ta' Kuljum
Jum 1	10 mg (roża)	Tihux doża	10 mg
Jum 2	10 mg (roża)	10 mg (roża)	20 mg
Jum 3	10 mg (roża)	20 mg (kannella)	30 mg
Jum 4	20 mg (kannella)	20 mg (kannella)	40 mg
Jum 5	20 mg (kannella)	20 mg (kannella)	40 mg
Jum 6 u wara	20 mg (kannella)	20 mg (kannella)	40 mg

Għal pazjenti li jiżnu mill-inqas 50 kg: Id-doża rakkomandata ta' Apremilast Accord hi ta' 30 mg darbejn kuljum wara li titlesta l-fażi tat-titrazzjoni (l-istess bħad-doża għall-adulti), kif muri fit-tabella hawn taht - doża waħda ta' 30 mg filghodu u doża waħda ta' 30 mg filghaxija, b'intervall ta' madwar 12-il siegħa, mal-ikel jew fuq stonku vojta. Din hi doża totali ta' kuljum ta' 60 mg.

Piż ta' 50 kg jew iktar			
Jum	Doża ta' Filghodu	Doża ta' Filghaxija	Doża Totali ta' Kuljum
Jum 1	10 mg (roża)	Tihux doża	10 mg
Jum 2	10 mg (roża)	10 mg (roża)	20 mg
Jum 3	10 mg (roża)	20 mg (kannella)	30 mg
Jum 4	20 mg (kannella)	20 mg (kannella)	40 mg
Jum 5	20 mg (kannella)	30 mg (beige)	50 mg
Jum 6 u wara	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Pazjenti bi problemi tal-kliewi severi

Jekk inti adult bi problemi severi tal-kliewi, allura d-doża rakkomandata ta' Apremilast Accord hi ta' 30 mg **darba kuljum (doża ta' filghodu)**.

Fi tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin 'il fuq b'indeboliment sever tal-kliewi, id-doża rakkomandata ta' Apremilast Accord hi ta' 30 mg **darba kuljum (doża ta' filghodu)** għal pazjenti li jiżnu mill-inqas 50 kg, u ta' 20 mg **darba kuljum (doża ta' filghodu)** għal tfal li jiżnu 20 kg sa inqas minn 50 kg.

It-tabib tiegħek se jkellmek dwar kif iżżid id-doża tiegħek meta tibda tiegħu Apremilast Accord għall-ewwel darba. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li tiegħu biss id-doża ta' filghodu murija fit-tabella ta' hawn fuq li tapplika għalik (għall-adulti jew għat-tfal/għall-adolexxenti) u li taqbez id-doża ta' filghaxija.

Kif u meta għandek tiegħu Apremilast Accord

- Apremilast Accord huwa għal użu mill-ħalq.
- Ibla' l-pilloli sħaħ, preferibbilment mal-ilma.
- Tista' tiegħu l-pilloli jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Hu Apremilast Accord bejn wiehded u iehor fl-istess hin kuljum, pillola waħda filghodu u pillola waħda filghaxija.

Jekk il-kundizzjoni tiegħek ma tkunx tgiebet wara sitt xhur ta' kura, għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Apremilast Accord aktar milli suppost

Jekk tiehu Apremilast Accord aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fi sptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu Apremilast Accord

- Jekk tinsa tiehu doża ta' Apremilast Accord, hudha hekk kif tiftakar. Jekk ikun qorob il-hin li tiehu d-doża li jkun imiss, sempliċiment aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jkun imiss fil-hin regolari taghha.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Apremilast Accord

- Għandek tkompli tiehu Apremilast Accord sakemm it-tabib tieghek jgħidlek biex tieqaf.
- Tiqafx tiehu Apremilast Accord minghajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji – dipressjoni u hsibijiet ta' suwiċidju

Għid lit-tabib tieghek minnufih dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata, sentimenti ta' dipressjoni, hsibijiet ta' suwiċidju jew imġiba suwiċidali (dan mhux komuni).

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- dijarea
- dardir
- uġiġħ ta' ras
- infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju bhal rih, imnieher inixxi, infezzjoni tas-sinus

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- sogħla
- uġiġħ fid-dahar
- rimettar
- thossok għajjen
- uġiġħ fl-istonku
- telf ta' aptit
- tipporga ta' spiss
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- indigestjoni jew ħruq ta' stonku
- infjammazzjoni u nefha tat-tubi fil-pulmun (bronkite)
- rih komuni (nażofaringite)
- dipressjoni
- emigranja
- uġiġħ ta' ras minhabba tensjoni

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- raxx
- ħorriqija (urtikarja)

- telf ta' piż
- reazzjoni allergika
- fsada fl-imsaren jew fl-istonku
- ideazzjoni jew imġiba suwiċidali
- ansjetà
- bidla fil-burdata

Effetti sekondarji mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- reazzjoni allergika severa (tista' tinkludi nefha tal-wiċċ, xufftejn, halq, ilsien, jew griżmejn li tista' twassal għal diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra')

Jekk għandek 65 sena jew aktar, jista' jkollok riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet ta' dijarea, dardir u rimettar severi. Jekk il-problemi tal-imsaren tiegħek isiru severi, għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Apremilast Accord

- 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-folja jew fuq il-wallet jew fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġġbis fil-ippakkjar tal-medicina.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ 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'fih Apremilast Accord

Is-sustanza attiva hi apremilast.

Apremilast Accord 10 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' apremilast.

Apremilast Accord 20 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' apremilast.

Apremilast Accord 30 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' apremilast.

Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma cellulose microcrystalline (E460), lactose monohydrate, croscarmellose sodium (E468), silica colloidal anhydrous (E551) u magnesium stearate (E572).

- Il-kisja tar-rita fiha hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), di-acetylated monoglycerides (E472a) u iron oxide red (E172).
- Il-pillola miksija b'rita ta' 20 mg fiha wkoll iron oxide yellow (E172).
- Il-pilloli miksija b'rita ta' 30 mg fiha wkoll iron oxide yellow (E172) u iron oxide black (E172).

Kif jidher Apremilast Accord u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola Apremilast Accord miksija b'rita ta' 10 mg hi ta' lewn roża, b'forma ta' djamant, bikonvessa, b'"A1" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa madwar 8 x 5 mm.

Il-pillola Apremilast Accord miksija b'rita ta' 20 mg hi ta' lewn kannella, b'forma ta' djamant, bikonvessa, b'"A2" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa madwar 10 x 6 mm.

Il-pillola Apremilast Accord miksija b'rita ta' 30 mg hi ta' lewn beige, b'forma ta' djamant, bikonvessa, b'"A3" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa madwar 12 x 6 mm.

Daqsijiet tal-pakkett għall-bidu tat-trattament

Il-pakketti tal-bidu tal-kura huma wallets li jintwew li jkun fihom:

- 27 pillola miksija b'rita: 4 × 10 mg pilloli u 23 × 20 mg pillola.
- 27 pillola miksija b'rita: 4 × 10 mg pilloli, 4 × 20 mg pilloli u 19 × 30 mg pillola.

Daqsijiet tal-pakkett b'Apremalist Accord 20 mg pilloli

- Il-pakkett standard ta' xahar fih 56 × 20 mg pillola miksija b'rita jew folji mtaqqba ta' doża waħda ta' 56 × 1 × 20 mg pillola miksija b'rita.

Daqsijiet tal-pakkett b'Apremalist Accord 30 mg pilloli

- Il-pakkett standard ta' xahar fih 56 × 30 mg pillola miksija b'rita jew folji ta' doża waħda perforati ta' 56 × 1 × 30 mg pillola miksija b'rita.
- Il-pakkett multiplu standard ta' tliet xhur fih 168 × 30 mg pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 56).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6^a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, in-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.