

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Otezla 10 mg pilloli miksija b'rita  
Otezla 20 mg pilloli miksija b'rita  
Otezla 30 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Otezla 10 mg pilloli miksija b'rita

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

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola miksija b'rita fiha 57 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Otezla 20 mg pilloli miksija b'rita

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

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola miksija b'rita fiha 114 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

Otezla 30 mg pilloli miksija b'rita

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

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*

Kull pillola miksija b'rita fiha 171 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Otezla 10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita 10 mg, ta' lewn roża, b'forma ta' djamant, twila 8 mm, b'"APR" imnaqqxa fuq naħa waħda u "10" fuq in-naħa l-oħra.

Otezla 20 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita 20 mg, ta' lewn kannella, b'forma ta' djamant, twila 10 mm, b'"APR" imnaqqxa fuq naħa waħda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Otezla 30 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita 30 mg, ta' lewn beige, b'forma ta' djamant, twila 12 mm, b'"APR" imnaqqxa fuq naħa waħda u "30" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite psorjatika

Otezla, waħdu 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

Otezla hu indikat għall-kura ta' psorjasi tal-plakka moderata sa severa kronika 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).

#### Marda ta' Behçet

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

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'Otezla għandha tinbeda minn speċjalisti b'esperjenza fid-dijanżosi u l-kura ta' psorjasi, artrite psorjatika jew marda ta' Behçet.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' apremilast hija 30 mg meħudha mill-ħalq darbtejn kuljum, b'intervall ta' madwar 12-il siegħa (filgħodu u filgħaxija), mingħajr ebda restrizzjonijiet ta' ikel. Skeda ta' titrazzjoni inizjali hi meħtieġa kif muri hawn taħt f'Tabella 1. L-ebda titrazzjoni mill-ġdid mhi meħtieġa wara t-titrazzjoni inizjali.

**Tabella 1. Skeda tat-titrazzjoni tad-doża**

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

Jekk pazjent jaqbeż doża, id-doża li jkun imiss għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr. Jekk ikun qorob il-ħin li l-pazjent jieħu d-doża li jkun imiss, id-doża l-maqbuża m'għandhiex tittiehed u d-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-ħin 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-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi. Id-doża ta' apremilast għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (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 ttitrat bl-użu biss tal-iskeda AM elenkata f'Tabella 1 u li d-doži PM jinqabżu (ara sezzjoni 5.2).

### 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 fi tfal minn età 0 sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Otezla hu għal użu orali. Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ, u jistgħu jittieħdu 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 seħħew fl-ewwel ftit ġimgħat tal-kura. F'xi każijiet, il-pazjenti ddaħħlu l-isptar. Pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar jistgħu ikunu f'riskju oghla 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' rqaq 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 jieħdu 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 godda jew li aggrawaw, jew minn ideazzjoni suwiċidali jew inkella ġie identifikat tentattiv ta' suwiċidju, huwa rakkomandat li titwaqqaf il-kura b'apremilast.

### Indeboliment sever tal-kliewi

Id-doża ta' Otezla għandha titnaqqas għal 30 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

## Pazjenti b'nuqqas ta' piż

Pazjenti li jkollhom nuqqas ta' piż 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.

## Kontenut ta' lactose

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

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

L-għoti 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' indutturi qawwija tal-enzimi ta' ċitokrom CYP3A4 (eż. rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's Wort) ma' apremilast mhuwiex rakkomandat. L-għoti flimkien ta' apremilast ma' doži multipli ta' rifampicin irriżulta fi tnaqqis fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-ħin (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 ħin ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin) u jista' jirriżulta f'rispons kliniku mnaqqas.

Fi studji kliniċi, apremilast ingħata fl-istess ħin 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 treddiġh**

#### Għal nisa li jistgħu joħorġu tqal

It-tqala għandha tiġi eskluża qabel ma l-kura tkun tista' tinbeda. Nisa li jistgħu joħorġu 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'doži oghla mill-oghla doża rakkomandata bħalissa fil-bnedmin. Ma ġie osservat l-ebda wiehed minn dawn l-effetti meta l-esponiment fl-annimali kien ta' 1.3 drabi tal-esponiment kliniku (ara sezzjoni 5.3).

#### Treddiġh

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

## Fertilità

M'hemmx dejta dwar il-fertilità fil-bnedmin. Fi studji f'animali 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 rrapportati b'mod komuni b'apremilast f'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%), uġiġh ta' ras (7.9%), u wġiġh ta' ras minhabba t-tensjoni (7.2%) u l-biċċa l-kbira huma ħfief jew moderati fis-severità tagħhom.

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

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

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

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti 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 jitniżzlu l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina ġew stabbiliti skont dejta mill-programm ta' żvilupp kliniku u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' apremilast. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma daww irrappurtati fil-partijiet tal-istudju dwar apremilast tal-erba' studji ta' Fażi III f'PsA (n = 1,945) jew fiż-żewġ studji ta' Fażi III f'PSOR (n=1,184), u fl-istudju ta' fażi III f'BD (n=207) (l-ogħla frekwenza minn kull waħda miż-żewġ ġabriet ta' dejta hi rrapprezentata f'Tabella 2).

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

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju <sup>a</sup>
	Komuni	Bronkite
		Nazofaringite*
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit*
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqaq
	Mhux komuni	Dipressjoni
		Ideazzjoni u mgħiba suwiċidali
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras* <sup>a</sup>
	Komuni	Emigranja*
		Ugħigh ta' ras minħabba tensjoni*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni Ħafna	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' taħt 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

<sup>a</sup> Frekwenza rrapportata bħala komuni f'PSA u PSOR

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Disturbi psikjatriċi

Fi studji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet mhux komuni ta' ideazzjoni u mġiba suwiċidali, filwaqt li suwiċidju komplut kien irrapportat wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti u dawk li jieħdu 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 b'PsA u PSOR ikkurati sa 52 ġimgħa 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 wieħed 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 minħabba reazzjoni avversa ta' tnaqqis fil-piż. It-telf ta' piż medju osservat f'pazjenti b'BD ittrattati b'apremilast għal 52 ġimgħa 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 wieħed minn dawn il-pazjenti ma kellu konsegwenzi kliniċi viżibbli minn telf ta' piż. L-ebda wieħed mill-pazjenti ma waqqaf l-istudju minħabba 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-tqegħid fis-suq, pazjenti li jkollhom  $\geq 65$  sena jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet ta' dijarea, dardir u rimettar severi (ara sezzjoni 4.4).

### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

### Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

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

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 imnizzla 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 FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Apremilast, inibitur orali ta' molekuli żgħar ta' phosphodiesterase 4 (PDE4), jaħdem b'mod intraċellulari 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 intraċellulari, li sussegwentement jirregolaw 'l isfel ir-rispons infjammatorju billi jimmodulaw l-espressjoni ta' TNF- $\alpha$ , 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 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3, u TNF- $\alpha$ . Wara 40 ġimgħa ta' kura b'apremilast, kien hemm tnaqqis fil-livelli ta' proteini fil-plażma ta' IL-17 u IL-23, u zieda f'IL-10. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi psorjasi, apremilast naqqas il-ħxuna 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'dozi 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-partecipanti 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 ( $\geq 3$  ġogi minfuħin u  $\geq 3$  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' dozi stabbli ta' DMARDs ta' molekuli żgħar (65.2%). Il-pazjenti rċiew apremilast flimkien ma' wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: methotrexate (MTX,  $\leq 25$  mg/ġimgħa, 54.5%), sulfasalazine (SSZ,  $\leq 2$  g/jum, 9.0%), u leflunomide (LEF;  $\leq 20$  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'entesopatiya 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 sensitivi jew minfuħin tagħhom ma wrewx titjib ta' mill-inqas 20%, ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx f'ġimgha 16. Pazjenti fuq plaċebo 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 plaċebo, 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 aħhari primarju kien il-percentwali 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' plaċebo 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 3. 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 3. Proporzjon ta' pazjenti b'risponsi ACR fi studji PALACE 1, PALACE 2 u PALACE 3 u studji miġbura f'ġimgha 16**

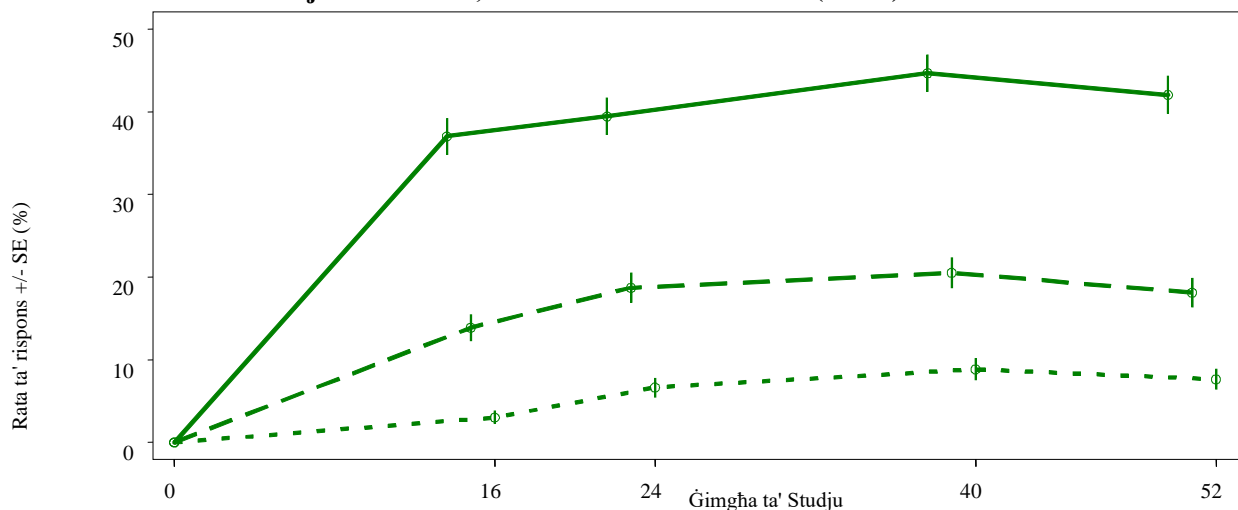
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		MIĠBURA	
	Plaċebo +/- DMARDs N=168	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=168	Plaċebo +/- DMARDs N=159	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=162	Plaċebo +/- DMARDs N=169	Apremilast 30 mg darbtejn kuljum +/- DMARDs N=167	Plaċebo +/- DMARDs N=496	Apremilast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

\*p ≤ 0.01 għal apremilast vs. plaċebo

\*\*p ≤ 0.001 għal apremilast vs. plaċebo

<sup>a</sup>N hu n-numru ta' pazjenti bħala magħzula b'mod każwali u kkurati.

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



Riżultat Aħhari	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37.0)	196/497 (39.4)	222/497 (44.7)	209/497 (42.1)
ACR 50	69/497 (13.9)	93/497 (18.7)	102/497 (20.5)	90/497 (18.1)
ACR 70	15/497 (3.0)	33/497 (6.6)	44/497 (8.9)	38/497 (7.6)

Riżultat Aħhari    ●—● ACR 20    ●-● ACR 50    ●...● ACR 70

\*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-istudju 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-puntegġ 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' ġogi minfuhin, numru ta' ġogi bl-uġiġh/sensittivi, entesitie 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 fiżika u kwalità tal-ħajja assoċjata mas-saħħa

Il-pazjenti kkurati b'apremilast urew titjib statistikament sinifikanti fil-funzjoni fiżika, 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'analiżi 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-ħajja assoċjata mas-saħħa, kif imkejje mit-tibdil mil-linja bażi fid-dominju tal-iffunzjonar fiżiku (PF) u l-punteggi tax-Short Form Health Survey verżjoni 2 (SF-36v2), u fil-Evalwazzjoni Funzjonali ta' Terapija ta' Mard Kroniku - Għeja (FACIT-għeja) (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 baqgħu fuq il-kura b'apremilast, li għaliha inizjalment kienu ntgħażlu b'mod każwali fil-bidu tal-istudju, it-titjib fil-funzjoni fiżika u FACIT-għeja nżamm f'gimgha 52.

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

### Psorjasi

Is-sigurtà u effikaċja ta' apremilast ġew evalwati f'żewġ studji multiċentriċi, li fihom il-parteciċipanti 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'  $\geq 12$ , Evalwazzjoni Globali tat-Tabib statika (sPGA) (static Physician Global Assessment (sPGA)) ta'  $\geq 3$  (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 rċievew 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-puntegg PASI tagħhom (PASI-75) (ESTEEM 1) jew tnaqqis ta' 50% fil-puntegg 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, baqgħu 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 hdan 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 kwazi 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'invoviment BSA medju fil-linja bażi ta' 25.19% (medjan 21.0%). Madwar 30% tal-pazjenti kollha kienu rċivew fototerapija fil-passat u 54% kienu rċivew terapija konvenzjonali sistematika u/jew bijoloġika fototerapija għall-kura ta' psorjasi (li tinkludi kura li ma rnexxiex), b'37% li kienu rċivew terapija sistemika konvenzjonali fil-passat u 30% li kienu rċivew terapija bijoloġika fil-passat. Madwar terz tal-pazjenti ma kinux irċivew fototerapija, terapija konvenzjonali sistemika jew bijoloġika fil-passat. Total ta' 18% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' artrite psorjatika.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons PASI-50, -75 u -90, u punteġġ sPGA ta' bla mard (0) jew kważi bla mard (1), huma pprezentati f'Tabella 4 hawn taħt. 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'gimġha 16, meta mqabbla ma' plaċebo. Titjib kliniku mkejje minn rispons sPGA, PASI-50 u PASI-90, intwerew ukoll f'gimġha 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 4. Rispons kliniku f'gimġha 16 fi studji ESTEEM 1 u ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

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

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

<sup>a</sup> FAS = Full Analysis Set (Sett Sħiħ ta' Analiżi)

<sup>b</sup> LOCF = Last Observation Carried Forward (L-Aħħar Osservazzjoni Migjuba 'L Quddiem)

<sup>c</sup> PASI = Psoriasis Area and Severity Index (Żona ta' Psorjasi Area u Indiċi tas-Severità)

<sup>d</sup> sPGA = Static Physician Global Assessment (Evalwazzjoni Globali Statika tat-Tabib)

<sup>e</sup> BSA = Body Surface Area (Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem)

<sup>f</sup> VAS = Visual Analog Scale (Skala Analoga Vizwali); 0 = l-aħjar, 100 = l-aħjar

<sup>g</sup> DLQI = Dermatology Life Quality Index (Indiċi tal-kwalità tal-ħajja tad-Dermatoloġija); 0 = l-aħjar, 30 = l-aħjar

<sup>h</sup> 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/uġiġħ tal-ġilda u ħakk, meta mqabbla ma' plaċebo sa gimġha 2. B'mod ġenerali, ir-rispons PASI nkisbu sa gimġha 16 u nżammu sa gimġha 32.

Fiz-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 5).

**Tabella 5. 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
<b>Bidla Perċentwali f'PASI mil-linja bażi, medja (%) ± SD<sup>a</sup></b>	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
<b>Bidla f'DLQI mil-linja bażi, medja ± SD<sup>a</sup></b>	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
<b>Proporzjon ta' individwi bi Psorjasi tal-Qorriegħa PGA (ScPGA) 0 jew 1, n/N (%)<sup>b</sup></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)

<sup>a</sup> 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-gimgha ta' studju evalwata.

<sup>b</sup> 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 gimghat.

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 gimghat.

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 gimghat.

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 gimghat 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 imkejjejl 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  $p = 0.0052$ , rispettivament). 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-qorriegha ta' mill-inqas severità moderata ( $\geq 3$ ), imkejjel mill-proporzjon ta' pazjenti li kisbu Evalwazzjoni Globali tat-Tabib ta' Psorjasi tal-Qorriegha (ScPGA) (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment (ScPGA)) ta' bla mard (0) jew minima (1) f'gimgha 16, gew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu apremilast meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo ( $p < 0.0001$  għaż-żewġ studji). It-titjib generalment inżamm f'individwi li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 sa gimgha 52 (Tabella 5).

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 4). It-tijib f'DLQI inżamm sa gimgha 52 f'individwi li ntgħażlu b'mod każwali mill-ġdid għal apremilast f'gimgha 32 (Tabella 5). 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 intgħażlu b'mod każwali għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum, 443 pazjent (53%) daħlu 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 baqghu fuq apremilast fl-estensjoni open-label tal-istudji ESTEEM 1 u ESTEEM 2, it-titjib kien generalment 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 generalment paragonabbli mal-istudji ta' 52 gimgha.

#### Marda ta' Behçet

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' apremilast gew evalwati fi studju ta' fażi 3, multicentriku, randomizzat, ikkontrollat bil-placebo (RELIEF) f'pazjenti adulti b'Marda ta' Behçet (BD) attiva b'ulċeri orali. Il-pazjenti preċedement gew ittrattati b'tal-inqas medikazzjoni waħda mhux bijoloġika ta' BD għall-ulċeri orali u kienu kandidati għal terapija sistemika. It-trattament konkonnittanti 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%), muskuloskeletalni (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 b'ħala dawka b'involviment tal-organu maġġuri attiv (perez. meningoencefalite jew aneurizma tal-arterja pulmonari) kienu esklużi.

Total ta' 207 pazjenti b'BD gew randomizzati 1:1 biex jirċievu jew apremilast 30 mg darbtejn kuljum ( $n = 104$ ) jew placebo ( $n = 103$ ) għal 12-il gimgha (fażi kkontrollata bil-placebo) u minn gimghat 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-għadd ta' ulċeri orali medju fil-linja bażi kien 4.2 u 3.9 fil-gruppi ta' apremilast u placebo, rispettivament.

Il-punt tat-tmiem primarju kien l-Erja Taht il-Kurva (AUC) għan-numru ta' ulċeri orali mil-linja bażi sa gimgha 12. Il-punti tat-tmiem 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 sħiħ), żmien għall-bidu ta' fejqan ta' ulċera orali, u proporzjon ta' pazjenti li jiksbu fejqan ta' ulċeri orali sa gimgha 6, u li jibqghu mingħajr ulċera orali f'kull viżta għal mill-inqas 6 gimghat addizzjonali matul il-faży ta' trattament ikkontrollat bil-placebo ta' 12-il gimgha. Punti tat-tmiem 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 irrizulta f'titjib sinifikanti fl-ulċeri orali kif muri mill-AUC għan-numru ta' ulċeri orali mil-linja bażi sa ġimgħa 12 ( $p < 0.0001$ ), meta mqabbel ma' placebo. Titjib sinifikanti f'miżuri oħra ta' ulċeri orali ntwerfa f'ġimgħa 12.

**Tabella 6. Rispons kliniku ta' ulċeri orali f'ġimgħa 12 f'RELIEF (popolazzjoni ITT)**

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

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

<sup>a</sup> valur  $p < 0.0001$  għal apremilast kollha kontra placebo

<sup>b</sup> AUC = Erja Taħt il-Kurva.

<sup>c</sup> VAS = Skala Analoga Viżwali; 0=l-ebda uġiġh, 100=l-aġħar uġiġh possibbli.

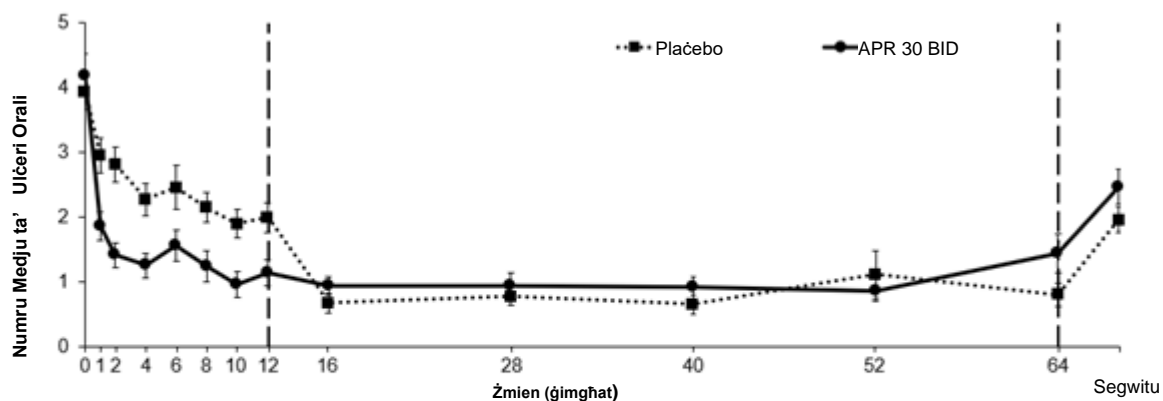
<sup>d</sup> Rispons parzjali ta' ulċeri orali=numru ta' ulċeri orali mnaqqsa b'  $\geq 50$  % wara l-linja bażi (Analizi esploratorja); valur  $p$  nominali –  $< 0.0001$

Fost 104 pazjenti li oriġinarjament ġew randomizzati għal apremilast 30 mg darbtejn kuljum, 75 pazjent (bejn wieħed u ieħor 72%) baqgħu fuq dan it-trattament f'ġimgħa 64. Tnaqqis sinifikanti fl-għadd medju ta' ulċeri orali u uġiġh 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 ġimgħa 1, sa ġimgħa 12 għal numru ta' ulċeri orali ( $p \leq 0.0015$ ) u għal uġiġh 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' uġiġh fl-ulċeri orali nżammu matul ġimgħa 64 (Figuri 2 u 3).

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



**Figura 2. Numru medju ta' ulçeri orali skont il-punt taż-żmien f'gimgha 64 (popolazzjoni ITT; DAO)**



Ġimghat	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Segwitu
Plaċebo, 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)

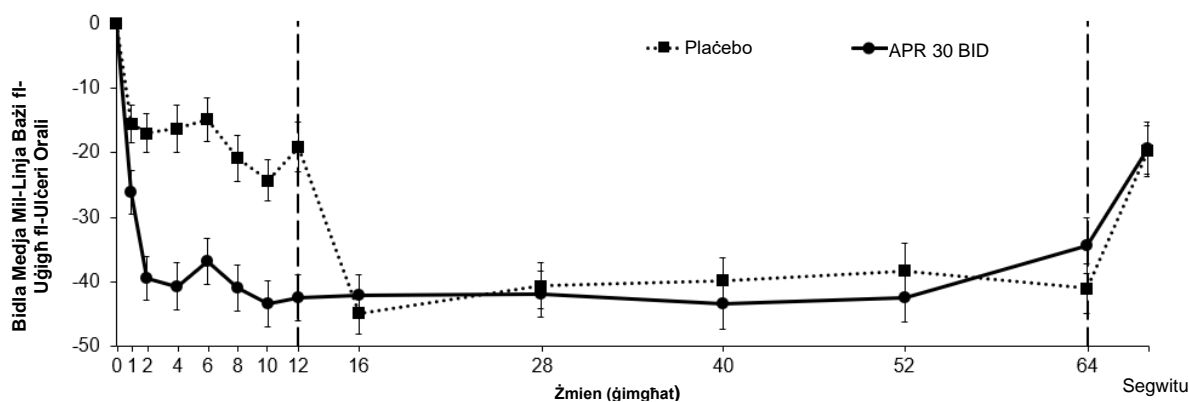
ITT = Intenzjoni li Jiġi Ttrattat; DAO = Data Kif Osservat.

APR 30 BID = apremilast 30 mg darbtejn kuljum.

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

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

**Figura 3. Bidla medja mil-linja bażi fl-uġiġh fl-ulçeri orali fuq skala analoga viżwali skont il-punt taż-żmien sa ġimgha 64 (Popolazzjoni ITT; DAO)**



Ġimghat	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Segwitu
Plaċebo, 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-plaċebo jew APR 30 mg BID jindika l-grupp ta' trattament li fih il-pazjenti ġew randomizzati. Pazjenti fi grupp ta' trattament bil-plaċebo qalbu għal APR 30 BID f'gimgha 12.

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

### Titjib fl-attività ġenerali tal-marda ta' Behçet

Apemilast 30 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' plaċebo, irriżulta 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, Perçeżżjoni tal-Pazjent tal-Attività tal-Marda, u l-Perçeżżjoni 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.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Apremilast jiġi assorbit tajjeb, b'bijodisponibilità orali assoluta ta' madwar 73%, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) li seħħew f'ħin 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 wiehed tat-tneħħija mhux probabbli li se tikkawża interazzjoni notevoli bejn medicina u oħra. 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 ħin 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 dgħajjef 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 ftit 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 Tittrasporta 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

klunikament rilevanti bejn mediċina mhumiex probabbli meta apremilast jinghata 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-għoti orali apremilast radjutikkettat, madwar 58% u 39% tar-radjoattività tigi rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, b'madwar 3% u 7% tad-doża radjuattiva li tigi rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament.

### Pazjenti anzjani

Apremilast ġie 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-dożaġġ mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani.

### Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-PK ta' apremilast bejn individwi 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. Id-doża ta' apremilast għandha tigi mnaqqsa għal 30 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR ta' inqas minn 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min). Fi 8 individwi 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.

### 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, apremilast f'dożaġġi 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'dożaġġi 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'dożaġġi 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-ġhadma 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, dożaġġi orali ta' 20, 50, 200, u 1,000 mg/kg/jum irriżultaw f' żieda relata mad-doża ta' telf qabel it-twelid (korrimenti) f' dożaġġi ta' 50 mg/kg/jum u oġhla; 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 inġhata mill-halq lil ġrieden nisa tqal f' dożaġġi 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' ġurdiena waħda f' kull waħda mid-doži ta' 80 u 300 mg/kg/jum. Ġiet osservata żieda fl-imwiet tal-frieħ immedjatament qabel u wara t-twelid tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ matul l-ewwel ġimġha tat-treddiġh f' doża ta'  $\geq 80$  mg/kg/jum ( $\geq 4.0$  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 oġhla 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, tġhammir, 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' doži sa 2,000 mg/kg/jum.

#### Studji ohrajn

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  
Lactose monohydrate  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (3350)  
Talc  
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 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg pilloli miksija b'rita (pakkett tal-bidu)

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

Otezla 30 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-fojl tal-aluminju/PVC li fihom 14-il pillola miksija b'rita, f'pakketti tad-daqsijiet ta' 56 pillola u 168 pillola.

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal 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-liġijiet lokali.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
In-Netherlands

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

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg pilloli miksija b'rita (pakkett tal-bidu)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/14/981/002 – daqs tal-pakkett ta' 56 pillola

EU/1/14/981/003 – daqs tal-pakkett ta' 168 pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2015

Data tal-aħhar tiġdid: 23 ta' Awwissu 2019

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTURI 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 MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
L-Olanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Il-Belġju

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

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Di rettiva 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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).



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **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 MEDIĊINALI**

Otezla 10 mg pilloli miksija b'rita  
Otezla 20 mg pilloli miksija b'rita  
Otezla 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.**

Għal użu orali.

Ġimgħa 1

Ġimgħa 2

Jum 1 – Jum 7

Jum 8 – 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**

**Għandu jiġi inkluz il-kodiċi QR**

[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

**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**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
L-Olanda

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

EU/1/14/981/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

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

**Folja Informazzjoni stampata direttament fuq il-wallet card bil-folja vojta ssigillata ġewwa).**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Otezla 10 mg pilloli  
Otezla 20 mg pilloli  
Otezla 30 mg pilloli

apremilast

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

Amgen

**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 MEDIĊINALI**

Otezla 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  
168 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Għandu jiġi inkluż il-kodiċi QR  
[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
L-Olanda

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

EU/1/14/981/002 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/14/981/003 168 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Otezla 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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Otezla 30 mg pilloli  
apremilast

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

Amgen

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Otezla 10 mg pilloli miksija b'rita**

**Otezla 20 mg pilloli miksija b'rita**

**Otezla 30 mg pilloli miksija b'rita**

apremilast

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.
- Din il-medicina giet 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, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

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

### 1. X'inhu Otezla u għalxiex jintuża

#### X'inhu Otezla

Otezla fih is-sustanza attiva 'apremilast'. Din tappartjeni għal grupp ta' medicini msejha inibituri ta' phosphodiesterase 4, li jghinu biex inaqqsu l-infjammazzjoni.

#### Għalxiex jintuża Otezla

Otezla 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 mill-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 sistematika – kura li taffettwa l-ġisem kollu aktar milli zona 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.

#### X'inhu artrite psorjatika

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

## **X'inhi psorjasi tal-plakka**

Psorjasi hi marda infjammatorja tal-ġilda, li tista' tikkawża rqajja' ħoxnin ħomor, bil-qxur, bil-ħakk u bl-uġiġħ fuq il-ġilda tiegħek u tista' taffettwa wkoll il-qorriegħa u d-dwiefer.

## **X'inhi l-marda ta' Behçet**

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

## **Kif jahdem Otezla**

Artrite psorjatika, psorjasi u marda ta' Behçet normalment huma kundizzjonijiet li jdumu għal ħajtek kollha u li għalihom bħalissa m'hemmx kura. Otezla jahdem billi jnaqqas l-attività ta' enzima fil-ġisem li tissejjaħ 'phosphodiesterase 4', li hi involuta fil-proċess tal-infjammazzjoni. Billi jnaqqas l-attività ta' din l-enzima, 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'artrite psorjatika, il-kura b'Otezla tirriżulta f'titjib f'gogi minfuħin u bl-uġiġħ, u jista' jtejjeb il-funzjoni fiżjola ġenerali tiegħek.

Fi psorjasi, il-kura b'Otezla tirriżulta fi tnaqqis fil-plakki psorjatiċi tal-ġilda u s-sinjali u s-sintomi oħrajn tal-marda.

Fil-marda ta' Behçet, it-trattament b'Otezla jnaqqas in-numru ta' ulċeri fil-ħalq u jista' jwaqqafhom kompletament. Dan jista' wkoll inaqqas l-uġiġħ assoċjat.

Intwera wkoll li Otezla jtejjeb il-kwalità tal-ħajja f'pazjenti bi psorjasi, artrite psorjatika jew marda ta' Behçet. Dan ifisser li l-impatt tal-kundizzjoni tiegħek fuq l-attivitajiet ta' kuljum, relazzjonijiet u fatturi oħrajn, għandu jkun inqas milli kien qabel.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Otezla**

### **Tihux Otezla:**

- jekk inti allergiku għal apremilast jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla 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 Otezla:

### **Dipressjoni u ħsibijiet ta' suwiċidju**

Għid lit-tabib tiegħek qabel tibda Otezla jekk għandek dipressjoni li qed tmur għall-aġar 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 Otezla.

### **Problemi severi tal-kliewi**

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

## **Jekk int taht il-piż**

Kellem lit-tabib tiegħek waqt li qed tieħu Otezla jekk tiflef 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**

Otezla ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti, u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti li għandhom 17-il sena jew inqas.

## **Mediċini oħra u Otezla**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta u mediċini li ġejjin mill-ħxejjex. Dan hu għax Otezla jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħrajn. Ukoll, xi mediċini oħrajn jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Otezla.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Otezla jekk qed tieħu kwalunkwe mill-mediċini li ġejjin:

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

## **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Ftit hemm informazzjoni dwar l-effetti ta' Otezla fit-tqala. M'għandekx tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina u għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul il-kura b'Otezla. Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tal-bniedem. M'għandekx tuża Otezla waqt li tkun tredda'.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Otezla m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## **Otezla fih il-lactose**

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

## **3. Kif għandek tieħu Otezla**

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

## **Kemm għandek tieħu**

- Meta tibda tieħu Otezla għall-ewwel darba, se tirċievi 'pakkett tal-bidu tal-kura' li jkun fih id-dozi kollha kif elenkati fit-Tabella hawn taht.

- Il-‘pakkett tal-bidu tal-kura’ hi ttikkettat b’mod ċar biex jiġi aċċertat li inti tiegħu l-pillola li suppost fil-ħin li suppost.
- Il-kura tiegħek se tibda f’doża iktar baxxa u din se tiżdied b’mod gradwali matul l-ewwel 6 ijiem tal-kura.
- Il-‘pakkett tal-bidu tal-kura’ se jkun fih ukoll biżżejjed pilloli għal 8 ijiem ohra fid-doża rakkomandata (jiem 7 sa 14).
- Id-doża rakkomandata ta’ Otezla hi ta’ 30 mg darbtejn kuljum wara li titlesta l-fażi tat-titrazzjoni - 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’ 60 mg. Sal-aħħar ta’ jum 6, inti se tkun ilhaqt id-doża rakkomandata.
- Ġaladarba d-doża rakkomandata tkun intlaħqet, inti se jkollok biss il-qawwa ta’ pillola ta’ 30 mg fil-pakketti li għalihom tkun ingħatajt riċetta. Inti se tgħaddi minn din il-fażi li żżid id-doża b’mod gradwali darba biss, anki jekk terġa’ tibda l-kura.

Jum	Doża ta’ Filgħodu	Doża ta’ Filgħaxija	Doża Totali ta’ Kuljum
<b>Jum 1</b>	10 mg (roża)	<b>Tiħux doża</b>	10 mg
<b>Jum 2</b>	10 mg (roża)	10 mg (roża)	20 mg
<b>Jum 3</b>	10 mg (roża)	20 mg (kannella)	30 mg
<b>Jum 4</b>	20 mg (kannella)	20 mg (kannella)	40 mg
<b>Jum 5</b>	20 mg (kannella)	30 mg (beige)	50 mg
<b>Jum 6 u wara</b>	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

### Nies bi problemi tal-kliewi severi

Jekk għandek problemi severi tal-kliewi, allura d-doża rakkomandata ta’ Otezla hi ta’ 30 mg **darba kuljum (doża ta’ filgħodu)**. It-tabib tiegħek se jkellmek dwar kif iżżid id-doża tiegħek meta tibda tiegħu Otezla għall-ewwel darba.

### Kif u meta għandek tiegħu Otezla

- Otezla huwa għal użu mill-ħalq.
- Ibla’ l-pilloli sħaħ, preferibbilment mal-ilma.
- Tista’ tiegħu l-pilloli jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Hwu Otezla bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum, pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija.

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

### Jekk tiegħu Otezla aktar milli suppost

Jekk tiegħu Otezla aktar milli suppost, kellem tabib jew mur fi sptar immedjatament. Hwu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek.

### Jekk tinsa tiegħu Otezla

- Jekk tinsa tiegħu doża ta’ Otezla, ħudha hekk kif tiftakar. Jekk ikun qorob il-ħin li tiegħu d-doża li jkun imiss, sempliciment aqbez id-doża li tkun insejt tiegħu. Hwu d-doża li jkun imiss fil-ħin regolari tagħha.
- M’għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

### Jekk tiegħu Otezla

- Għandek tkompli tiegħu Otezla sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tiegħu.
- Tiegħu Otezla mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

##### **Effetti sekondarji serji – dipressjoni u hsibijiet ta' suwiċidju**

Għid lit-tabib tiegħek 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
- uġiġhat ta' ras
- infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju bhal riħ, imnieher inixxi, infezzjoni tas-sinus

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

- sogħla
- uġiġh fid-dahar
- rimettar
- tħossok għajjen
- uġiġh fl-istonku
- telf ta' aptit
- tipporga ta' spiss
- diffikultà biex torqod (insomnija)
- indigestjoni jew hruq ta' stonku
- infjammazzjoni u nefha tat-tubi fil-pulmun (bronkite)
- riħ komuni (nażofaringite)
- dipressjoni
- emigranja
- uġiġh ta' ras minħabba 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

##### **Effetti sekondarji mhux magħrufa (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 oghla 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 kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti

sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 Otezla

- 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.
- Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis 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 Otezla

Is-sustanza attiva hi apremilast.

- Otezla 10 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' apremilast.
- Otezla 20 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' apremilast.
- Otezla 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, lactose monohydrate, croscarmellose sodium u magnesium stearate.

- Il-kisja tar-rita fiha poly(vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), - macrogol (3350), talc, 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 Otezla u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola Otezla miksija b'rita ta' 10 mg hi ta' lewn roża, b'forma ta' djamant, b'"APR" imnaqqxa fuq naħa waħda u "10" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola Otezla miksija b'rita ta' 20 mg hi ta' lewn kannella, b'forma ta' djamant, b'"APR" imnaqqxa fuq naħa waħda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola Otezla miksija b'rita ta' 30 mg hi ta' lewn beige, b'forma ta' djamant, b'"APR" imnaqqxa fuq naħa waħda u "30" fuq in-naħa l-oħra.

### Daqsijiet tal-pakkett

- Il-pakkett tal-bidu tal-kura hu kartiera li tintewa li jkun fih 27 pillola miksija b'rita: 4 x 10 mg pilloli, 4 x 20 mg pilloli u 19 x 30 mg pillola.
- Il-pakkett standard ta' xahar fih 56 x 30 mg pillola miksija b'rita.
- Il-pakkett standard ta' tliet xhur fih 168 x 30 mg pillola miksija b'rita.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda



**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
L-Olanda

**Manifattur**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Il-Belġju

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

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

АМДЖЕН България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata u aġġornata dwar din il-medicina hija disponibbli jekk wiehed jiskennja l-kodiċi QR fuq il-pakkett ta' barra bi smartphone. L-istess informazzjoni hija disponibbli wkoll fuq il-URL li ġej: [www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

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