

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otezla 10 mg филмирани таблетки
Otezla 20 mg филмирани таблетки
Otezla 30 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Otezla 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg апремиласт (apremilast).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 57 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

Otezla 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg апремиласт (apremilast).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 114 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

Otezla 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg апремиласт (apremilast).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 171 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Otezla 10 mg филмирани таблетки

Розови филмирани таблетки по 10 mg, осмоъгълни, със скосени ръбове и дължина 8 mm, гравирани с „APR” от едната страна и „10” от обратната страна.

Otezla 20 mg филмирани таблетки

Кафяви филмирани таблетки по 20 mg, осмоъгълни, със скосени ръбове и дължина 10 mm, гравирани с „APR” от едната страна и „20” от обратната страна.

Otezla 30 mg филмирани таблетки

Бежови филмирани таблетки по 30 mg, осмоъгълни, със скосени ръбове и дължина 12 mm, гравирани с „APR” от едната страна и „30” от обратната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Псориатичен артрит

Otezla, самостоятелно или в комбинация с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор или непоносимост към предходна терапия с DMARD (вж. точка 5.1).

Псориазис

Otezla е показан за лечение на умерен до тежък хроничен плакетен псориазис при възрастни пациенти, които не са отговорили, или които имат противопоказание за или непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA).

Болест на Бехчет

Otezla е показан за лечение на възрастни пациенти с язви на устната кухина, свързани с болест на Бехчет, които са с опция за системно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Otezla трябва да се започне от специалисти с опит в диагностиката и лечението на псориазис, псориатичен артрит или болест на Бехчет.

Дозировка

Препоръчителната доза апремиласт е 30 mg, приемана перорално два пъти дневно, приблизително през 12 часа (сутрин и вечер), без ограничения по отношение на храненето. Необходима е схема на начално титриране на дозата, както е показано по-долу в Таблица 1. След началното титриране не е необходимо повторно титриране.

Таблица 1. Схема на титриране на дозата

Ден 1	Ден 2		Ден 3		Ден 4		Ден 5		Ден 6 и след това	
Преди обед	Преди обед	След обед	Преди обед	След обед	Преди обед	След обед	Преди обед	След обед	Преди обед	След обед
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ако пациентът пропусне доза, следващата доза трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро. Ако приближава времето за следващата доза, пропуснатата доза не трябва да се приема и следващата доза трябва да се приеме по обичайното време.

По време на основните проучвания най-голямо подобрене е наблюдавано в рамките на първите 24 седмици от лечението при псориатичен артрит и псориазис, и в рамките на първите 12 седмици от лечението при болест на Бехчет. Ако пациентът не покаже никакви признаци на терапевтична полза след този период от време, лечението трябва да се преосмисли. Отговорът на пациента към лечението трябва да се оценява редовно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата при тази популация пациенти (вж. точки 4.8 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Дозата апремиласт трябва да се редуцира до 30 mg веднъж дневно при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малко от 30 ml на минута, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault). За началното титриране на дозата при тази група се препоръчва апремиласт да се титрира чрез използване само на плана „преди обед”, посочен в Таблица 1, и да се пропуснат дозите за приложение „след обед” (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на апремиласт при деца на възраст 0 до 17 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Otezla е предназначен за перорално приложение. Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели и могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диария, гадене и повръщане

Има постмаркетингови съобщения за тежка диария, гадене и повръщане, свързани с употребата на апремиласт. Повечето събития са настъпили през първите няколко седмици от лечението. В някои случаи пациентите са хоспитализирани. При пациенти на 65 години и по-възрастни може да има по-висок риск от усложнения. Ако пациентите развият тежка диария, гадене или повръщане, може да е необходимо прекратяване на лечението с апремиласт.

Психични нарушения

Апремиласт се свързва с повишен риск от психични нарушения, като безсъние и депресия. Случаи на суицидна идеация и поведение, включително самоубийство, са наблюдавани при пациенти със или без анамнеза за депресия (вж. точка 4.8). Рисковете и ползите от започване или продължаване на лечение с апремиласт трябва да се оценяват внимателно, ако пациентите съобщават за предходни или съществуващи психични симптоми, или ако има намерение да се провежда съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, които има вероятност да причинят психични събития. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат инструктирани да уведомят предписващия лекар за всяка промяна в поведението или настроението и за всяка суицидна идеация. Ако пациентът е имал нови или влошаващи се психични симптоми, или бъдат установени суицидна идеация или суициден опит, препоръчително е лечението с апремиласт да бъде преустановено.

Тежко бъбречно увреждане

Дозата Otezla трябва да се понижи до 30 mg веднъж дневно при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с тегло под нормата

Пациентите с тегло под нормата в началото на лечението трябва да проследяват редовно теглото си. В случай на необяснима и клинично значима загуба на тегло, тези пациенти трябва да се прегледат от медицински специалист и трябва да се има предвид спиране на лечението.

Съдържание на лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на силен индуктор на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) като рифампицин води до понижение на системната експозиция на апремиласт, което може да доведе до загуба на ефикасност на апремиласт. Затова не се препоръчва употребата на силни индуктори на ензима CYP3A4 (напр. рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион) с апремиласт. Едновременното приложение на апремиласт с многократни дози рифампицин води до намаляване на площта под кривата на концентрацията във времето (AUC) и на максималната серумна концентрация (C_{max}) за апремиласт, съответно с приблизително 72% и 43%. Експозицията на апремиласт се понижава, когато той се прилага едновременно със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин) и може да доведе до намален клиничен отговор.

При клиничните проучвания апремиласт се прилага едновременно с локална терапия (включително кортикостероиди, катранен шампоан и препарати със салицилова киселина за скалпа) и с фототерапия с UVB лъчи.

Няма клинично значимо взаимодействие между кетоназол и апремиласт. Апремиласт може да се прилага едновременно с мощен инхибитор на CYP3A4 като кетоназол.

Няма фармакокинетично взаимодействие между апремиласт и метотрексат при пациенти с псориатичен артрит. Апремиласт може да се прилага едновременно с метотрексат.

Няма фармакокинетични взаимодействия между апремиласт и пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и норгестимат. Апремиласт може да се прилага едновременно с перорални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен контрацептивен метод, за да се предпазят от бременност по време на лечението.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на апремиласт при бременни жени.

Апремиласт е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Ефектите на апремиласт върху бременността включват ембриофетална загуба при мишки и маймуни, и понижено фетално тегло и забавена осификация при мишки, при дози над препоръчваната, понастоящем най-висока доза при хора. Не се наблюдават такива ефекти, когато експозицията при животни е 1,3 пъти клиничната експозиция (вж. точка 5.3).

Кърмене

Апремиласт се открива в млякото на мишки в период на лактация (вж. точка 5.3). Не е известно дали апремиласт или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. Не може да се изключи риск за кърмачето и затова апремиласт не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за фертилитета при хора. При проучванията върху мишки не се наблюдават никакви нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки животни, при нива на експозиция 3 пъти клиничната експозиция и при женски животни, при нива на експозиция един път над клиничната експозиция. За предклиничните данни за фертилитет вижте точка 5.3.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Апремиласт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции с апремиласт при псориаатичен артрит и псориазис са стомашно-чревни (СЧ) нарушения, включително диария (15,7%) и гадене (13,9%). Останалите най-често съобщавани нежелани реакции включват инфекции на горните дихателни пътища (8,4%), главоболие (7,9%) и тензионно главоболие (7,2%), и са предимно леки до умерено тежки.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции за апремиласт при болест на Бехчет са диария (41,3%), гадене (19,2%), главоболие (14,4%), инфекция на горните дихателни пътища (11,5%), болка в горната част на корема (8,7%), повръщане (8,7%) и болки в гърба (7,7%), и са предимно леки до умерено тежки.

Нежеланите реакции, засягащи стомашно-чревния тракт, обикновено се проявяват в рамките на първите 2 седмици от лечението и обикновено отшумяват в рамките на 4 седмици.

Реакции на свръхчувствителност не се наблюдават често (вж. точка 4.3).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с апремиласт, са изброени по-долу по системо-органи класове (СОК) и честота за всички нежелани реакции. В рамките на всеки СОК и групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите лекарствени реакции се определят въз основа на данните от програмата за клинично разработване на апремиласт и постмаркетинговия опит. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съобщаваната в рамената на апремиласт на четирите проучвания фаза III при псориаатичен артрит (n=1 945) или на двете проучвания фаза III при псориазис (n=1 184), и в проучването фаза III при болест на Бехчет (n=207) (в Таблица 2 е представена най-високата честота от двете групи сборни данни).

Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Обобщение на нежеланите реакции при псориатичен артрит, псориазис и болест на Бехчет

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища ^a
	Чести	Бронхит Назофарингит*
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит*
Психични нарушения	Чести	Безсъние Депресия
	Нечести	Суицидна идеация и поведение
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие*. ^a
	Чести	Мигрена* Тензионно главоболие*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария*
		Гадене*
	Чести	Повръщане*
		Диспепсия
		Ускорена перисталтика на червата
		Болки в горната част на корема* Гастроезофагеална рефлуксна болест
Нечести	Стомашно-чревен кръвоизлив	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив Уртикария
	С неизвестна честота	Ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болки в гърба*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Нечести	Загуба на тегло

*Поне една от тези нежелани реакции се съобщава като сериозна.

^a Честота, съобщавана като „честа“ при псориатичен артрит и псориазис.

Описание на избрани нежелани реакции

Психични нарушения

В клинични проучвания и постмаркетингови условия, има съобщения за нечести случаи на суицидна идеация и поведение, а в постмаркетинговия период се съобщава за извършено самоубийство. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат инструктирани да уведомяват предписващия лекар за всяка проява на суицидна идеация (вж. точка 4.4).

Загуба на телесно тегло

Теглото на пациентите се определя рутинно при клиничните проучвания. Средната наблюдавана загуба на тегло при пациентите с псориатичен артрит и псориазис, лекувани до 52 седмици с апремиласт, е 1,99 kg. Общо 14,3% от пациентите, получаващи апремиласт, са имали загуба на тегло между 5-10%, докато 5,7% от пациентите, получаващи апремиласт, са имали наблюдавана загуба на тегло над 10%. Нито един от тези пациенти не е имал изяви клинични последствия в резултат на загубата на тегло. Общо 0,1% от пациентите, лекувани с апремиласт, прекратяват лечението поради нежелана реакция загуба на тегло. Наблюдаваната средна загуба на тегло при пациентите с болест на Бехчет, лекувани с апремиласт в продължение на 52 седмици, е 0,52 kg. При общо 11,8% от пациентите, получавали апремиласт, е наблюдавана загуба на тегло между 5-10%, докато при 3,8% от пациентите, получавали апремиласт, е наблюдавана загуба на тегло над 10%. Нито един от тези пациенти не е имал изяви клинични последствия в резултат на загуба на тегло. Нито един от пациентите не е прекратил проучването поради нежелана реакция - загуба на тегло.

Моля, вижте допълнителното предупреждение в точка 4.4 за пациенти, които са с тегло под нормата при започване на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

От постмаркетинговия опит е известно, че при пациенти в старческа възраст ≥ 65 години може да има по-висок риск от усложнения като тежка диария, гадене и повръщане (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността на апремиласт не е оценявана при пациенти с псориатичен артрит, псориазис или болест на Бехчет, с чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

При клиничните проучвания при псориатичен артрит, псориазис или болест на Бехчет, профилът на безопасност, наблюдаван при пациенти с леко бъбречно увреждане, е сравним с този при пациенти с нормална бъбречна функция. При клиничните проучвания безопасността на апремиласт не е оценявана при пациенти с псориатичен артрит, псориазис или болест на Бехчет, с умерено тежко или тежко бъбречно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Апремиласт е проучван при здрави участници с максимална дневна доза от 100 mg (прилагана като 50 mg два пъти дневно) за 4,5 дни, без данни за дозолимитираща токсичност. В случай на предозиране, се препоръчва пациентът да се проследява за каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции, и да се започне подходящо симптоматично лечение. В случай на предозиране, се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA32

Механизъм на действие

Апремиласт е перорален нискомолекулен инхибитор на фосфодиестераза 4 (PDE4), който действа вътреклетъчно, за да модулира мрежа от провъзпалителни и противовъзпалителни медиатори. PDE4 е цикличен аденозинмонофосфат (сAMP)-специфична фосфодиестераза (PDE) и доминантната PDE в клетките на възпалението. Инхибирането на PDE4 повишава вътреклетъчните нива на сAMP, което от своя страна понижава възпалителния отговор, като модулира експресията на TNF- α , IL-23, IL-17 и други възпалителни цитокини. Цикличния AMP също модулира нивата на противовъзпалителни цитокини като IL-10. Тези про- и противовъзпалителни медиатори участват при псориатичен артрит и псориазис.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните проучвания при пациенти с псориатичен артрит, апремиласт значимо модулира, но не инхибира напълно нивата на плазмените протеини IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 и TNF- α . След 40 седмици лечение с апремиласт има понижение на нивата на плазмените протеини IL-17 и IL-23 и повишение на IL-10. В клиничните проучвания при пациенти с псориазис, апремиласт намалява дебелината на епидермиса на кожните лезии, възпалителната клетъчна инфилтрация и експресията на провъзпалителни гени, включително тези за индуцируема синтаза на азотен оксид (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 и IL-8. В клиничните проучвания при пациенти с болест на Бехчет, лекувани с апремиласт, има значима положителна връзка между промяната в плазмените нива на TNF-алфа и клиничната ефикасност, измерена по броя на язвите на устната кухина.

Апремиласт, прилаган при дози до 50 mg два пъти дневно, не удължава QT интервала при здрави индивиди.

Клинична ефикасност и безопасност

Псориатичен артрит

Безопасността и ефикасността на апремиласт са оценени в 3 многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (проучвания PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3) със сходен дизайн при възрастни пациенти с активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави), независимо от предхождащото лечение с нискомолекулни или биологични DMARDs. Общо 1 493 пациенти са рандомизирани и лекувани или с плацебо, или с апремиласт 20 mg, или с апремиласт 30 mg, прилагани перорално два пъти дневно.

Пациентите при тези проучвания са били с диагноза псориатичен артрит от поне 6 месеца. При проучването PALACE 3 се изисква поне една квалифицираща псориатична кожна лезия (поне 2 cm в диаметър). Апремиласт се използва като монотерапия (34,8%) или в комбинация с постоянни дози нискомолекулни DMARDs (65,2%). Пациентите получават апремиласт в комбинация с едно или повече от следните лекарства: метотрексат (MTX, ≤ 25 mg/седмица, 54,5%), сулфасалазин (SSZ, ≤ 2 g/ден, 9,0%) и лефлуномид (LEF; ≤ 20 mg/ден, 7,4%). Едновременното лечение с биологични DMARDs, включително TNF блокери, не е било позволено. Пациенти от всеки подтип на псориатичен артрит са включени в 3 проучвания, включително симетричен полиартрит (62,0%), асиметричен олигоартрит (26,9%), артрит на дисталната интерфалангеална (DIP) става (6,2%), артритис мутиланс (2,7%) и предоминантен спондилит (2,1%). Включени са пациенти с предшестваща ентезопатия (63%) или предшестващ дактилит (42%). Общо 76,4% от пациентите са лекувани преди това само с нискомолекулни

DMARDs и 22,4% от пациентите са лекувани преди това с биологични DMARDs, което включва 7,8%, които са имали терапевтичен неуспех с предхождащо биологично DMARD. Медианата на продължителността на псориатичен артрит е била 5 години.

Въз основа на дизайна на проучването, пациентите, при които броят на болезнени и подути стави не се е подобрил с поне 20%, са приети за неотговорили на седмица 16. Пациентите на плацебо, които не са отговорили, са рандомизирани по заслепен начин повторно в съотношение 1:1 на апремиласти 20 mg два пъти дневно, или 30 mg два пъти дневно. На седмица 24 всички останали лекувани с плацебо пациенти са преминали на лечение с апреиласт или 20 mg, или 30 mg два пъти дневно. След 52 седмици лечение пациентите са могли да продължат открито с апреиласт 20 mg или 30 mg, в рамките на дългосрочните продължения на проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3, за обща продължителност на лечението до максимум 5 години (260 седмици).

Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигащи отговор по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) 20 на седмица 16.

Лечението с апреиласт води до значителни подобрения на признаците и симптомите на псориатичен артрит, както е оценено по критериите за отговор ACR 20, в сравнение с плацебо на седмица 16. Дялът на пациентите с ACR 20/50/70 (отговори при проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3, и сборните данни от проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3) за апреиласт 30 mg два пъти дневно на седмица 16 е показан в Таблица 3. ACR 20/50/70 отговорите се поддържат на седмица 24.

При пациентите, които са били рандомизирани първоначално на лечение с апреиласт 30 mg два пъти дневно, честотата на ACR 20/50/70 отговори се поддържа до седмица 52 за сборните проучвания PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 (Фигура 1).

Таблица 3. Дялът на пациентите с ACR отговори при проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3, и сборните проучвания на седмица 16

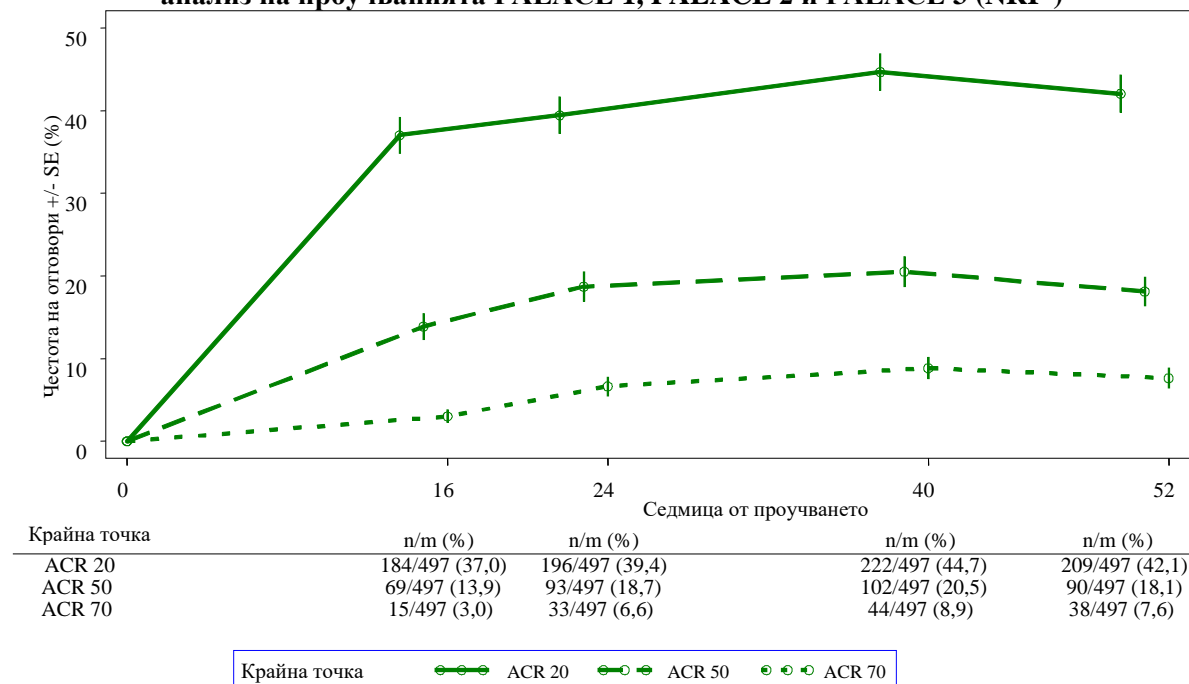
№ ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		СБОРНИ	
	Плацебо +/- DMARDs N=168	Апреиласт 30 mg два пъти дневно +/- DMARDs N=168	Плацебо +/- DMARDs N=159	Апреиласт 30 mg два пъти дневно +/- DMARDs N=162	Плацебо +/- DMARDs N=169	Апреиласт 30 mg два пъти дневно +/- DMARDs N=167	Плацебо +/- DMARDs N=496	Апреиласт 30 mg два пъти дневно +/- DMARDs N=497
ACR 20^a								
Седмица 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Седмица 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Седмица 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 за апреиласт спрямо плацебо.

**p ≤ 0,001 за апреиласт спрямо плацебо.

^a N е броят на пациентите, рандомизирани и лекувани.

Фигура 1. Дялът на ACR 20/50/70 отговорили пациенти до седмица 52 при сборния анализ на проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Приписана стойност за неотговорили (None responder imputation). Пациентите, които са напуснали проучването рано преди времевата точка, и пациентите, които не са имали достатъчно данни за дефинитивно определяне на статуса на отговора към времевата точка, са приети за неотговорили.

От 497 пациенти, които първоначално са рандомизирани на апремиласт 30 mg два пъти дневно, 375 (75%) пациенти са все още на това лечение на седмица 52. При тези пациенти, ACR 20/50/70 отговорите на седмица 52 са съответно 57%, 25% и 11%. От 497 пациенти, които първоначално са рандомизирани на апремиласт 30 mg два пъти дневно, 375 (75%) пациенти са включени в дългосрочните продължения на проучванията, а от тях 221 пациенти (59%) са все още на това лечение на седмица 260. ACR отговорите се поддържат в дългосрочните продължения на проучванията до 5 години.

Отговорите, наблюдавани при лекуваната с апремиласт група, са сходни при пациентите, получаващи и не получаващи съпътстващо лечение с DMARDs, включително MTX. Пациентите, лекувани преди това с DMARDs или биологични лекарствени продукти, които са получавали апремиласт, постигат по-голям ACR 20 отговор на седмица 16 от пациентите, получаващи плацебо.

Сходни ACR отговори се наблюдават при пациенти с различни подтипове псориатичен артрит, включително DIP. Броят на пациентите с артритис мутиланс и предоминантни подтипове спондилит е бил твърде малък, за да позволи статистически значима оценка.

При PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 подобренията в Скалата за активност на заболяването (Disease Activity Scale, DAS) 28 C-реактивен протеин (CRP) и дялът на пациентите, достигащи модифицирани псориатичен артрит критерии за отговор (PsARC), са по-големи при групата на апремиласт в сравнение с плацебо на седмица 16 (съответно номинална p-стойност $p \leq 0,0004$, p-стойност $\leq 0,0017$). Тези подобрения се поддържат на седмица 24. При пациентите, които остават на лечение с апремиласт, на което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 (CRP) скората и PsARC отговора се поддържат до седмица 52.

На седмици 16 и 24 се наблюдават подобрения в параметрите на периферната активност, характерни за псориатичен артрит (напр. брой подути стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит) и на кожните прояви на псориазис, при лекуваните с апремиласт пациенти. При пациентите, които остават на лечение с апремиласт, на което са били рандомизирани в началото на проучването, тези подобрения се поддържат до седмица 52.

Клиничните отговори се поддържат в едни и същи параметри на периферната активност и на кожните прояви на псориазис в откритите продължения на проучванията до 5 години лечение.

Физическа функция и свързано със здравето качество на живот

Лекуваните с апремиласт пациенти показват статистически значимо подобрене на физическата функция, оценено по промяната на индекса за инвалидност от Въпросника за оценка на здравето (Disability index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо на седмица 16 при PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3, и при сборните проучвания. Подобриенето на HAQ-DI скоровете се поддържа на седмица 24.

При пациентите, които първоначално са били рандомизирани на лечение с апремиласт 30 mg два пъти дневно, промяната на HAQ-DI скор на седмица 52 спрямо изходното ниво е -0,333 в групата на апремиласт 30 mg два пъти дневно, при сборен анализ на откритата фаза от проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3.

При проучванията PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 са демонстрирани значителни подобрения на свързаното със здравето качество на живот, определено като промените от изходното ниво в домейна за физическото функциониране (PF) на Кратък въпросник за здравето, версия 2 (Short Form Health Survey, версия 2, SF-36v2) и в скоровете на Функционална оценка на лечението на хронично заболяване – умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, FACIT-fatigue) при пациентите, лекувани с апремиласт, в сравнение с плацебо на седмици 16 и 24. При пациентите, които остават на лечение с апремиласт, на което те са били рандомизирани първоначално при започване на проучването, подобриенето на физическата функция и FACIT-fatigue се поддържат до седмица 52.

Подобрената физическа функция, оценена по HAQ-DI и домейна SF36v2PF, и скоровете за FACIT-fatigue се поддържат в откритите продължения на проучванията до 5 години лечение.

Псориазис

Безопасността и ефикасността на апремиласт са оценени при две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (проучвания ESTEEM 1 и ESTEEM 2), които обхващат общо 1 257 пациенти с умерен до тежък плакетен псориазис, които имат засягане на площ от телесната повърхност (Body Surface Area, BSA) $\geq 10\%$, скор на Индекс за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 , Статична обща оценка на лекаря (static Physician Global Assessment, sPGA) ≥ 3 (умерен или тежък), и които са кандидати за фототерапия или системна терапия.

Тези проучвания имат сходен дизайн до седмица 32. И при двете проучвания пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на апремиласт 30 mg два пъти дневно или плацебо за 16 седмици (плацебо-контролирана фаза), а от седмици 16-32 всички пациенти получават апремиласт 30 mg два пъти дневно (поддържаща фаза). По време на фазата на оттегляне от рандомизираното лечение (седмици 32-52), пациентите, които първоначално са били рандомизирани на апремиласт, които достигат поне 75% намаление на техния PASI скор (PASI-75) (ESTEEM 1) или 50% намаление на техния PASI скор (PASI-50) (ESTEEM 2), са рандомизирани повторно на седмица 32 или на плацебо, или на апремиласт 30 mg два пъти дневно. Пациентите, които са рандомизирани повторно на плацебо и които са загубили PASI-75 отговор (ESTEEM 1) или са загубили 50% от подобриенето на PASI на седмица 32 в сравнение с изходното ниво (ESTEEM 2), са лекувани повторно с апремиласт 30 mg два пъти дневно. Пациентите, които не постигат определения PASI отговор до седмица 32, или които първоначално са рандомизирани на плацебо, остават на апремиласт до седмица 52. Употребата на слаби локални кортикостероиди върху лицето, аксилите и слабините, катранен шампоан и/или препарати със салицилова киселина за кожата на главата е разрешена по време на проучванията. Освен това на седмица 32 на пациентите, които не постигат PASI-75 отговор при ESTEEM 1 или PASI-50 отговор при ESTEEM 2, се позволява да използват локални терапии за

псориазис и/или фототерапия, в допълнение към лечението с апремиласт 30 mg два пъти дневно.

След 52 седмици лечение пациентите са могли да продължат открито с апремиласт 30 mg в рамките на дългосрочните продължения на проучванията ESTEEM 1 и ESTEEM 2 за обща продължителност на лечението до максимум 5 години (260 седмици).

И при двете проучвания първичната крайна точка е дялт на пациентите, които постигат PASI-75 на седмица 16. Главната вторична крайна точка е дялт на пациентите, които постигат sPGA скор чисти (0) или почти чисти (1) на седмица 16.

Средният изходен PASI скор е 19,07 (медиана 16,80), а дялт на пациентите с sPGA скор 3 (умерен) и 4 (тежък) в началото е съответно 70,0% и 29,8% със редно изходно BSA засягане 25,19% (медиана 21,0%). Приблизително 30% от всички пациенти са получавали предходна фототерапия и 54% са получавали предходна конвенционална системна и/или терапия с биологични лекарствени продукти за лечение на псориазис (включително неуспехите от лечението), като 37% получават предходна конвенционална системна терапия и 30% получават предходна терапия с биологични лекарствени продукти. Приблизително една трета от пациентите не са получавали предходна фототерапия, конвенционална системна или терапия с биологични лекарствени продукти. Общо 18% от пациентите имат анамнеза за псориазисен артрит.

Дялт на пациентите, постигащи PASI-50, -75 и -90 отговори и sPGA скор чисти (0) или почти чисти (1), е представен в Таблица 4 по-долу. Лечението с апремиласт води до значително подобрене на умерен до тежък плакатен псориазис, доказано от дяла на пациентите с PASI-75 отговор на седмица 16 в сравнение с плацебо. На седмица 16 също се демонстрира клинично подобрене, измерено чрез sPGA, PASI-50 и PASI-90 отговори. Освен това апремиласт показва лечебна полза при множество манифестации на псориазис, включително пруритус, заболяване на ноктите, засягане на скалпа и показателите за качество на живот.

Таблица 4. Клиничен отговор на седмица 16 при проучвания ESTEEM 1 и ESTEEM 2 (FAS^aLOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Плацебо	30 mg два пъти дневно APR*	Плацебо	30 mg два пъти дневно APR*
N	282	562	137	274
PASI^b 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^c чист или почти чист, 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)
Процент промяна BSA^d (%) средна±CO	-6,9 ±38,95	-47,8 ±38,48	-6,1 ±47,57	-48,4 ±40,78
Промяна във VAS за пруритус^e (mm), средна±CO	-7,3 ±27,08	-31,5 ±32,43	-12,2 ±30,94	-33,5 ±35,46
Промяна в DLQI^f, средна±CO	-2,1 ±5,69	-6,6 ±6,66	-2,8 ±7,22	-6,7 ±6,95
Промяна в SF-36 MCS^g, средна±CO	-1,02 ±9,161	2,39 ±9,504	0,00 ±10,498	2,58 ±10,129

* p<0,0001 за апремиласт спрямо плацебо, освен за ESTEEM 2 PASI 90 и промяна в SF-36 MCS, за които съответно p=0,0042 и p=0,0078

^a FAS=Цялата анализирана група (Full Analysis Set, FAS)

^b LOCF=Пренасяне на последното наблюдение напред (Last Observation Carried Forward, LOCF)

^c PASI=Индекс за площ на засягане и тежест на псориазис

^r sPGA=Статична обща оценка на лекаря

^a BSA=Площ на телесната повърхност

^c VAS=Визуална аналогова скала; 0=най-добър, 100=най-лош (Visual Analog Scale, VAS)

^{*} DLQI=Дерматологичен индекс за качеството на живот; 0=най-добър, 30=най-лош (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

³ SF-36 MCS=Кратък въпросник за здравето с 36-точки на проучване по отношение на изхода от лечението, Обобщение на компонента за психично здраве (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary, SF-36 MCS)

Клиничната полза от апремиласт е демонстрирана при множество подгрупи по изходни демографски показатели и изходни характеристики на клиничното заболяване (включително продължителност на псориазисното заболяване и пациенти с анамнеза за псориазисен артрит). Клиничната полза от апремиласт е демонстрирана също независимо от предходната употреба на лекарства за псориазис и отговора към предходните лечения на псориазис. Сходни честоти на отговор се наблюдават за всеки диапазон на теглото.

Отговорът към апремиласт е бърз, със значително по-големи подобрения на признаците и симптомите на псориазис, включително PASI, кожния дискомфорт/болката и пруритуса в сравнение с плацебо до седмица 2. Изобщо PASI отговори се постигат до седмица 16 и се поддържат до седмица 32.

При двете проучвания средният процент подобрение на PASI спрямо изходното ниво остава стабилен по време на фазата на оттегляне от рандомизираното лечение за пациентите, които са рандомизирани повторно на апремиласт на седмица 32 (Таблица 5).

Таблица 5. Продължителност на ефекта при пациентите, рандомизирани на APR 30 два пъти дневно на седмица 0 и рандомизирани повторно на APR 30 два пъти дневно на седмица 32 до седмица 52

	Времева точка	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Пациенти, които са достигнали PASI-75 на седмица 32	Пациенти, които са достигнали PASI-50 на седмица 32
Процент промяна в PASI спрямо изходното ниво, средно (%)±CO ^a	Седмица 16	-77,7±20,30	-69,7±24,23
	Седмица 32	-88±8,30	-76,7±13,42
	Седмица 52	-80,5±12,60	-74,4±18,91
Процент промяна в DLQI спрямо изходното ниво, средно±CO ^a	Седмица 16	-8,3±6,26	-7,8±6,41
	Седмица 32	-8,9±6,68	-7,7±5,92
	Седмица 52	-7,8±5,75	-7,5±6,27
Дял на пациентите с псориазис на скалпа PGA (ScPGA) 0 или 1, n/N (%) ^b	Седмица 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Седмица 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Седмица 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Включва пациентите, рандомизирани повторно на APR 30 два пъти дневно на седмица 32 с изходна стойност и стойност след изходното ниво на оценяваната седмица от проучването.

^b N се основава на броя на пациентите с умерен или по-тежък псориазис на скалпа на изходното ниво, които са били рандомизирани повторно на APR 30 два пъти дневно на седмица 32. Пациентите с липсващи данни са считани за неотговорили.

При проучването ESTEEM 1 приблизително 61% от пациентите, рандомизирани повторно на апремиласт на седмица 32, имат PASI-75 отговор на седмица 52. От пациентите с поне PASI-75 отговор, които са били рандомизирани повторно на плацебо на седмица 32 по време на фазата на оттегляне от рандомизираното лечение, 11,7% са с PASI-75 отговор на седмица 52. Медианата на времето до загуба на PASI-75 отговор сред пациентите, рандомизирани повторно на плацебо, е 5,1 седмици.

При проучването ESTEEM 2 приблизително 80,3% от пациентите, рандомизирани повторно на апремиласт на седмица 32, имат PASI-50 отговор на седмица 52. От пациентите с поне PASI-50 отговор, които са рандомизирани повторно на плацебо на седмица 32, 24,2% са с PASI-50 отговор на седмица 52. Медианата на времето до загуба на 50% от тяхното подобрене на седмица 32 PASI е 12,4 седмици.

След рандомизираното оттегляне от терапията на седмица 32, приблизително 70% от пациентите в проучване ESTEEM 1 и 65,6% от пациентите в проучване ESTEEM 2 възстановяват PASI-75 (ESTEEM 1) или PASI-50 (ESTEEM 2) отговори след повторното започване на лечението с апремиласт. Поради дизайна на проучването продължителността на повторната терапия е различна и варира от 2,6 до 22,1 седмици.

При проучването ESTEEM 1 пациентите, рандомизирани на апремиласт в началото на проучването, които не са постигнали PASI-75 отговор на седмица 32, могат да използват едновременни локални терапии и/или фототерапия с UVB лъчи между седмици 32 до 52. От тези пациенти 12% постигат PASI-75 отговор на седмица 52 с апремиласт плюс лечение с локална и/или фототерапия.

При проучванията ESTEEM 1 и ESTEEM 2 се наблюдават значими подобрения (намаления) на псориазис на ноктите, измерени по процента промяна в Индекса за тежест на засягане на ноктите при псориазис (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) спрямо изходното ниво, при пациентите, получаващи апремиласт, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти, на седмица 16 (съответно $p < 0,0001$ и $p = 0,0052$). Допълнителни подобрения на псориазис на ноктите се наблюдават на седмица 32 при пациентите, лекувани непрекъснато с апремиласт.

При проучванията ESTEEM 1 и ESTEEM 2 се наблюдават значими подобрения на псориазис на скалпа с поне средна тежест (≥ 3), измерени чрез дял на пациентите, постигащи Обща оценка на лекаря за псориазис на скалпа (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA) чист (0) или минимален (1) на седмица 16, при пациентите, получаващи апремиласт, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти ($p < 0,0001$ и за двете проучвания). Подобренията в повечето случаи се поддържат при пациентите, които са рандомизирани повторно на апремиласт на седмица 32 до седмица 52 (Таблица 5).

При проучванията ESTEEM 1 и ESTEEM 2 са доказани значими подобрения в качеството на живот, определени чрез Дерматологичен индекс за качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) и SF-36v2MCS, при пациентите, получаващи апремиласт, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти (Таблица 4). Подобренията на DLQI се поддържат до седмица 52 при пациентите, които са рандомизирани повторно на апремиласт на седмица 32 (Таблица 5). Освен това при проучването ESTEEM 1 се постига значително подобрене на индекса по Въпросника за ограниченията при работа (Work Limitations Questionnaire, WLQ-25) при пациентите, получаващи апремиласт, в сравнение с плацебо.

От 832 пациенти, първоначално рандомизирани на апремиласт 30 mg два пъти дневно, 443 пациенти (53%) са включени в откритите продължения на проучванията ESTEEM 1 и ESTEEM 2, а от тях 115 пациенти (26%) все още се лекуват на седмица 260. Пациентите, които остават на апремиласт в откритите продължения на проучванията ESTEEM 1 и ESTEEM 2, обикновено запазват подобренията в PASI скората, засегнатата BSA, сърбежа, ноктите и показателите за качество на живот до 5 години.

Дългосрочната безопасност на апремиласт 30 mg два пъти дневно при пациенти с псориатичен артрит и псориазис е оценена за обща продължителност на лечението до максимум 5 години. Дългосрочният опит от откритите продължения на проучванията с апремиласт в общи линии е сравним с 52-седмичните проучвания.

Болест на Бехчет

Безопасността и ефикасността на апремиласт са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване от фаза III (RELIEF) при възрастни пациенти с активна форма на болест на Бехчет с язви в устната кухина. Преди това пациентите са лекувани поне с едно небιологично лекарство за болест на Бехчет за язвите в устната кухина и са били с опция за системно лечение. Не се разрешава съпътстващо лечение на болест на Бехчет. Проучваната популация е отговорила на критериите на Международната изследователска група (International Study Group - ISG) за болест на Бехчет с анамнеза за кожни лезии (98,6%), генитални язви (90,3%), мускулно-скелетни прояви (72,5%), очни прояви (17,4%), прояви от страна на централната нервна система (9,7%), стомашно-чревни (СЧ) прояви (9,2%), епидидимит (2,4%) и васкуларни прояви (1,4%). Пациентите с тежка болест на Бехчет, дефинирани като пациенти с активно засегнати основни органи (напр. менингоенцефалит или аневризъм на белодробната артерия) са изключени.

Общо 207 пациенти с болест на Бехчет са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или апремиласт 30 mg два пъти дневно (n = 104), или плацебо (n = 103) в продължение на 12 седмици (плацебо-контролирана фаза), а от седмица 12 до 64 всички пациенти са получавали апремиласт 30 mg два пъти дневно (фаза на активно лечение). Възрастта на пациентите варира от 19 до 72 години, при средна възраст 40 години. Средната продължителност на болест на Бехчет е 6,84 години. Всички пациенти са имали анамнеза за рецидивиращи язви в устната кухина с поне 2 язви в устата при скрининга и рандомизацията: средният брой на язвите в устната кухина на изходното ниво е 4,2 и 3,9 съответно в групите на апремиласт и на плацебо.

Първичната крайна точка е площта под кривата (AUC) за броя на язвите на устната кухина от изходното ниво до 12-та седмица. Вторичните крайни точки включват други критерии за язви в устната кухина: болка в устната кухина, измерена чрез визуална аналогова скала (Visual Analog Scale - VAS), процент на пациентите без язва в устната кухина (пълен отговор), време до началото на отшумяване на язвата в устната кухина и процент на пациентите, постигнали отшумяване на язвите до седмица 6, и които остават без язви на всяко посещение в продължение на поне 6 допълнителни седмици по време на 12-седмичната плацебо-контролирана фаза на лечение. Други крайни точки включват Скала за оценка на синдромната активност на Бехчет (Behçet's Syndrome Activity Score - BSAS), настояща форма на активност на болест на Бехчет (BD Current Activity Form - BDCAF), включително индекс на текущата активност на болест на Бехчет (BD Current Activity Index - BDCAI), възприятието на пациента за активността на заболяването, цялостната оценка на лекаря за активността на заболяването и Въпросника за качеството на живот при болест на Бехчет BD Quality of Life Questionnaire - (BD QoL).

Измерване на язвите на устната кухина

Апремиласт 30 mg два пъти дневно води до значително подобрене на язвите на устната кухина, както е демонстрирано от AUC за броя на язви на устната кухина от изходното ниво до 12-та седмица ($p < 0,0001$) в сравнение с плацебо.

На 12-та седмица са демонстрирани значителни подобрения при други измервания на язвите в устната кухина.

Таблица 6. Клиничен отговор на язвите в устната кухина на 12-та седмица в RELIEF (популация с намерение за лечение (ITT population))

Крайна точка ^a	Плацебо N=103	Апремиласт 30 mg два пъти дневно N=104
AUC ^b за броя на язвите в устната кухина от изходното ниво до седмица 12 (MI)	Средно LS 222,14	Средно LS 129,54
Промяна от изходното ниво на болката в резултат на язвите в устната кухина, измерена чрез VAS ^b на 12-та седмица (MMRM)	Средно LS -18,7	Средно LS -42,7
Процент на участниците, постигнали отшумяване на язвите в устната кухина (без язви в устната кухина) до седмица 6, и които остават без язви в устната кухина на всяко посещение в продължение на поне 6 допълнителни седмици по време на 12-седмичната плацебо-контролирана фаза на лечение	4,9%	29,8%
Медиана на времето (седмици) до отшумяване на язвите по време на плацебо-контролираната фаза на лечение	8,1 седмици	2,1 седмици
Процент на участниците с пълен отговор на язвите на устната кухина на 12-та седмица (NRI)	22,3%	52,9%
Процент на участниците с частичен отговор на язвите в устната кухина ^c на 12-та седмица (NRI)	47,6%	76,0%

ITT=намерение за лечение; LS=най-малките квадрати; MI=множествена импутация; MMRM=повтарящи се мерки с модел на смесени ефекти; NRI=импутация на неотговорили на лечението пациенти; BID=два пъти дневно.

^a p-стойност <0,0001 за всички на апремиласт спрямо плацебо.

^b AUC=площ под кривата.

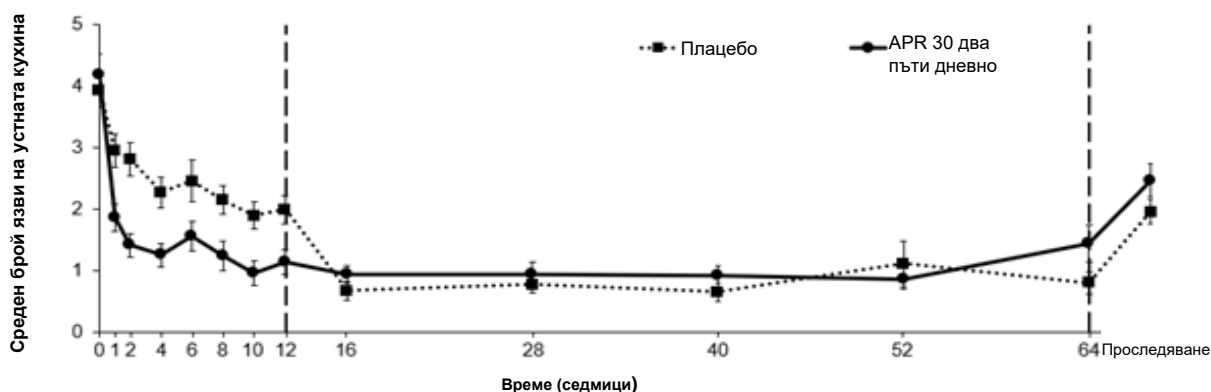
^b VAS=визуална аналогова скала; 0=без болка, 100=най-лоша възможна болка.

^c Частичен отговор на язви в устната кухина=броят на язвите намалява с $\geq 50\%$ след изходното ниво (проучвателен анализ); номинална p-стойност – <0,0001.

Сред 104 пациенти първоначално рандомизирани на апремиласт 30 mg два пъти дневно 75 пациенти (приблизително 72%) остават на това лечение на седмица 64. Значимо намаляване на средния брой язви в устната кухина и намаляване на болката от язвите е наблюдавано в групата на лечение с апремиласт 30 mg два пъти дневно в сравнение с групата на лечение с плацебо при всяко посещение, още на седмица 1, до седмица 12 за брой язви на устната кухина ($p \leq 0,0015$) и за болка от язвите в устната кухина ($p \leq 0,0035$). Сред пациентите, които са били лекувани без прекъсване с апремиласт и са останали в проучването, подобренията на язвите в устната кухина и намаляването на болката от язвите са били запазени до седмица 64 (фигури 2 и 3).

Сред пациентите, първоначално рандомизирани да получават апремиласт 30 mg два пъти дневно, които са останали в проучването, делът на пациентите с пълен отговор и частичен отговор на язвите в устната кухина се запазва до седмица 64 (съответно 53,3% и 76,0%).

Фигура 2. Среден брой язви на устната кухина по времева точка до седмица 64 (ИТТ популация; DAO)



Седмици	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64 проследяван	
Плацебо, n (средна стойност)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 BID n (средна стойност)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ИТТ=намерение за лечение; DAO=данни, както са наблюдавани.

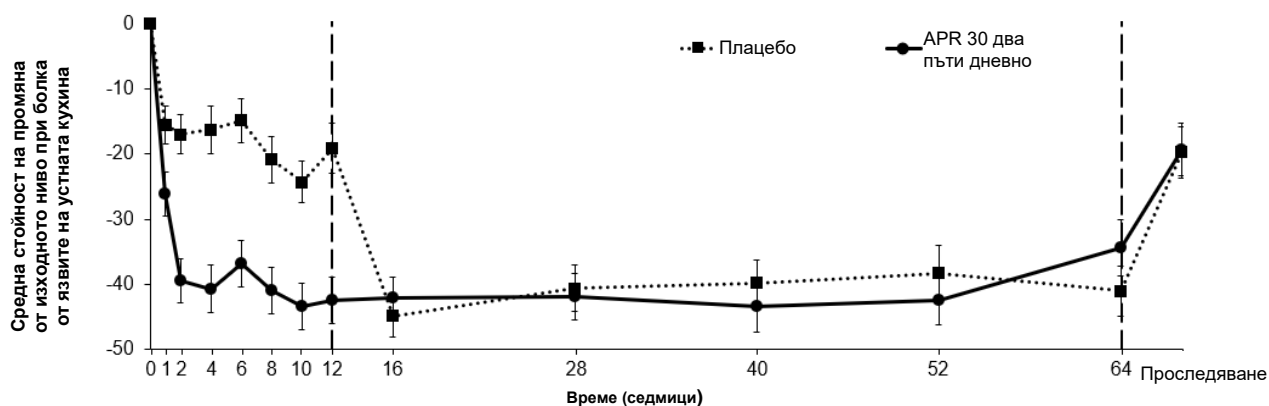
APR 30 BID=апремиласт 30 mg два пъти дневно.

Бележка: Плацебо или APR 30 mg два пъти дневно показва групата за лечение, при която са рандомизирани пациентите.

Пациентите в групата за лечение с плацебо са преминали на APR 30 два пъти дневно в седмица 12.

Времето за проследяване е 4 седмици, след като пациентите са завършили седмица 64 или 4 седмици, след като пациентите са прекратили лечението преди седмица 64.

Фигура 3. Средна стойност на промяната от изходното ниво на болката от язвите в устната кухина по визуалната аналогова скала спрямо времева точка до седмица 64 (ИТТ популация; DAO)



Седмици	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64 проследяване	
Плацебо, n (средна стойност)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 BID n (средна стойност)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 BID=апремиласт два пъти дневно; ИТТ=намерение за лечение; DAO=данни, както са наблюдавани.

Бележка: Плацебо или APR 30 mg два пъти дневно показва групата на лечение, в която са рандомизирани пациентите. Пациентите в групата за лечение с плацебо са преминали на APR 30 BID в седмица 12.

Времето за проследяване е 4 седмици, след като пациентите са завършили седмица 64 или 4 седмици, след като пациентите са прекратили лечението преди седмица 64.

Подобрения в цялостната активност на болест на Бехчет

Апремиласт 30 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо води до значително намаляване на цялостната активност на заболяването, както е демонстрирано от средната промяна от изходното ниво в седмица 12 в BSAS ($p < 0,0001$) и BDCAF (BDCAI, възприятието на пациента за активността на заболяването и цялостната оценка на лекаря за активността на заболяването; p -стойности $\leq 0,0335$ за всичките три компонента).

Сред пациентите, първоначално рандомизирани на апремиласт 30 mg два пъти дневно, които са останали в проучването, подобренията (средна промяна от изходното ниво) както в BSAS, така и в BDCAF, се запазват в седмица 64.

Подобрения в качеството на живот

Апремиласт 30 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо води до значително по-голямо подобрение на качеството на живот (QoL) в седмица 12, както е демонстрирано от въпросника за QoL при болест на Бехчет ($p = 0,0003$).

Сред пациентите, първоначално рандомизирани на апремиласт 30 mg два пъти дневно, които остават в проучването, подобрението на QoL при болест на Бехчет се запазва в седмица 64.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Апремиласт се абсорбира добре с абсолютна перорална бионаличност приблизително 73% и с пикови плазмени концентрации (C_{max}) с медиана на времето за достигане (t_{max}) приблизително 2,5 часа. Фармакокинетиката на апремиласт е линейна с пропорционално на дозата повишение в системната експозиция в дозовия диапазон от 10 до 100 mg дневно. Кумулирането е минимално, когато апремиласт се прилага веднъж дневно и приблизително 53% при здравите индивиди и 68% при пациентите с псориазис, когато се прилага два пъти дневно. Едновременното приложение с храна не променя бионаличността и затова апремиласт може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Свързването на апремиласт с човешките плазмени протеини е приблизително 68%. Средният привиден обем на разпределение (V_d) е 87 l, което показва екстраваскуларно разпределение.

Биотрансформация

Апремиласт се метаболизира в значителна степен както по CYP-медиирани, така и по не-CYP медиирани пътища, включващи окисление, хидролиза и конюгация, което предполага, че е малко вероятно инхибирането само на един път на очистване да предизвика значимо взаимодействие от типа лекарство-лекарство. Окислителният метаболизъм на апремиласт се медира основно от CYP3A4 с минимално участие на CYP1A2 и CYP2A6. Апремиласт е основният компонент в кръвообращението след перорално приложение. Апремиласт се метаболизира в значителна степен, като само 3% и 7% от приложеното изходно вещество се откриват съответно в урината и фецеса. Основният циркулиращ неактивен метаболит е глюкурониден конюгат на *O*-деметиления апремиласт (M12). В съответствие с това, че апремиласт е субстрат за CYP3A4, експозицията на апремиласт се понижава, когато той се прилага заедно с рифампицин, който е силен индуктор на CYP3A4.

In vitro апремиласт не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 ензимите. Затова е малко вероятно апремиласт, прилаган заедно със субстрати на CYP ензимите, да повлияе клирънса и експозицията на активните вещества, които се метаболизират чрез CYP ензимите.

In vitro апремиласт е субстрат и слаб инхибитор на Р-гликопротеина ($IC_{50} > 50 \mu M$), но не се очаква да възникнат клинично значими лекарствени взаимодействия, медириани чрез Р-гр.

In vitro апремиласт има слаб или изобщо няма инхибиторен ефект ($IC_{50} > 10 \mu M$) върху транспортерите на органични аниони (ОАТ)1 и ОАТ3, транспортера на органични катиони (ОСТ)2, транспортиращите органични аниони полипептиди (ОАТР) 1В1 и ОАТР1В3, или протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), и не е субстрат за тези транспортери. Следователно, са малко вероятни клинично значими взаимодействия от типа лекарство-лекарство, когато апремиласт се прилага заедно с лекарства, които са субстрати или инхибитори на тези транспортери.

Елиминиране

Плазменият клирънс на апремиласт е средно около 10 l/час при здрави лица, с терминален елиминационен полуживот приблизително 9 часа. След перорално приложение на изотопно маркиран апремиласт, около 58% и 39% от радиоактивността се открива съответно в урината и фецеса, като около 3% и 7% от радиоактивната доза се откриват под формата на апремиласт съответно в урината и фецеса.

Пациенти в старческа възраст

Апремиласт е проучван при здрави млади хора и здрави хора в старческа възраст. Експозицията при хора в старческа възраст (65- до 85-годишна възраст) е с около 13% по-висока по АUC и около 6% по-висока по C_{max} за апремиласт отколкото при млади лица (18- до 55-годишна възраст). Има ограничени фармакокинетични данни при лица над 75-годишна възраст при клиничните проучвания. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Няма значими разлики във ФК на апремиласт между пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и съответстващите здрави лица (N=8 във всяка група). Резултатите потвърждават, че не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Трябва да се намали дозата на апремиласт до 30 mg веднъж дневно при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR по-малко от 30 ml/мин/1,73 m² или CLcr < 30 ml/мин). При 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане, на които е била приложена единична доза от 30 mg апремиласт, АUC и C_{max} на апремиласт са се повишили с приблизително съответно 89% и 42%.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на апремиласт и неговия главен метаболит М12 не се повлияват от умерено или тежко чернодробно увреждане. Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане. Няма доказателства за имунотоксичност, дразнене на кожата или фототоксичен потенциал.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

При едно проучване по отношение на фертилитета при мъжки мишки, апремиласт, при перорални дози от 1, 10, 25 и 50 mg/kg/ден, няма ефекти върху фертилитета. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), по отношение на фертилитета при мъжки животни, е над 50 mg/kg/ден (3 пъти клиничната експозиция).

При едно комбинирано проучване при женски мишки, по отношение на фертилитета и токсичност за ембриофеталното развитие, при перорални дози от 10, 20, 40 и 80 mg/kg/ден, се наблюдават удължаване на естрогенните цикли и на времето до чифтосване при 20 mg/kg/ден и по-високи дози. Независимо от това всички мишки се чифтосват и честотата на бременност не е засегната. Нивото без наблюдавани ефекти (NOEL) по отношение на женския фертилитет е 10 mg/kg/ден (1,0 път клиничната експозиция).

Ембриофетално развитие

При едно комбинирано проучване при женски мишки по отношение на фертилитета и токсичност за ембриофеталното развитие, при перорални дози от 10, 20, 40 и 80 mg/kg/ден, абсолютното и/или относителното тегло на сърцата на животните майки е повишено при 20, 40 и 80 mg/kg/ден. Наблюдават се повишен брой на ранни резорбции и понижен брой на осифициралите тарзални кости при дози от 20, 40 и 80 mg/kg/ден. Наблюдават се понижено тегло на плода и забавена осификация на супраокципиталната кост на черепа при дози от 40 и 80 mg/kg/ден. NOEL за животните майки и за развитието при мишки е 10 mg/kg/ден (1,3 пъти клиничната експозиция).

При едно проучване за токсичност за ембриофеталното развитие при маймуни с перорални дози от 20, 50, 200 и 1 000 mg/kg/ден, до свързано с дозата повишение на пренатална загуба (аборти) водят дозите от 50 mg/kg/ден и по-високи. Не са наблюдавани свързани с изследваното вещество ефекти при доза от 20 mg/kg/ден (1,4 пъти клиничната експозиция).

Пре- и постнатално развитие

При едно пре- и постнатално проучване апремиласт се прилага перорално на бременни женски мишки при дози от 10, 80 и 300 mg/kg/ден от гестационен ден (ГД) 6 до Ден 20 от лактацията. Наблюдават се понижение на телесното тегло на майката и наддаването на тегло, и един смъртен случай, свързан със затруднено раждане, при доза 300 mg/kg/ден. Наблюдават се също физически признаци на токсичност при майката, свързани с раждането, при една мишка при всяка от дозите от 80 и 300 mg/kg/ден. Повишени пери- и постнатални смъртни случаи при малките и понижено тегло на малките през първата седмица от лактацията се наблюдават при ≥ 80 mg/kg/ден ($\geq 4,0$ пъти клиничната експозиция). Няма свързани с апремиласт ефекти върху продължителността на бременността, броя на бременните мишки в края на гестационния период, броя на мишките, които дават потомство, или каквито и да е ефекти върху развитието на малките след постнатален ден 7. Възможно е ефектите върху развитието при малките, наблюдавани през първата седмица от постнаталния период, да са свързани с апремиласт-свързана токсичност при малките (понижени тегло и жизнеспособност на малките) и/или липса на майчини грижи (по-висока честота на липса на мляко в стомаха на малките). Всички ефекти върху развитието се наблюдават през първата седмица от постнаталния период; не се наблюдават апремиласт-свързани ефекти по време на останалите периоди преди и след отбиването, включително параметри на полово съзряване, поведенчески параметри, параметри на чифтосване, фертилитет и маточни параметри. NOEL при мишките за токсичност при майката и поколението F1 е 10 mg/kg/ден (1,3 пъти клиничната AUC).

Проучвания за канцерогенност

Проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове не показват данни за канцерогенност, свързана с лечението с апремиласт.

Проучвания за генотоксичност

Апремиласт не е генотоксичен. Апремиласт не индуцира мутации при теста на Ames или хромозомни аберации в култура от човешки лимфоцити от периферна кръв при наличие или липса на метаболитно активиране. Апремиласт не е кластогенен при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки при дози до 2 000 mg/kg/ден.

Други проучвания

Няма данни за имунотоксичност, дразнене на кожата или фототоксичен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли (винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (3350)
Талк
Железен оксид, червен (E172)

Таблетките от 20 mg съдържат също и жълт железен оксид (E172).

Таблетките от 30 mg съдържат също жълт железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg филмирани таблетки (опаковка за започване на лечението)

Блистери от PVC/алуминиево фолио, съдържащи 27 филмирани таблетки (4x10 mg, 4x20 mg, 19x30 mg).

Otezla 30 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/алуминиево фолио, съдържащи 14 филмирани таблетки, в опаковки по 56 таблетки и 168 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg филмирани таблетки (опакровка за започване на лечението)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg филмирани таблетки

EU/1/14/981/002 – опакровка по 56 таблетки

EU/1/14/981/003 – опакровка по 168 таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 23 август 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Карта тип „портфейл”, съдържаща опаковка за започване на лечение за 2 седмици

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otezla 10 mg филмирани таблетки
Otezla 20 mg филмирани таблетки
Otezla 30 mg филмирани таблетки
апремиласт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg или 30 mg апремиласт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка по 27 филмирани таблетки за 2-седмична схема на лечение съдържа:

4 филмирани таблетки по 10 mg
4 филмирани таблетки по 20 mg
19 филмирани таблетки по 30 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение.

Седмица 1

Седмица 2

Ден 1 – Ден 7

Ден 8 – Ден 14

Символ „слънце“ за сутрешна доза

Символ „луна“ за вечерна доза

Вижте картата тип „портфейл“ за дневната доза.

QR код, който да бъде включен

www.otezla-eu-pil.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °С.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/981/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер (Данни, отпечатани директно върху картата тип „портфейл”, като блистерът без надпис е запечатан вътре)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otezla 10 mg таблетки
Otezla 20 mg таблетки
Otezla 30 mg таблетки

апремиласт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otezla 30 mg филмирани таблетки
апремиласт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg апремиласт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

QR код, който да бъде включен
www.otezla-eu-pil.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/981/002 56 филмирани таблетки
EU/1/14/981/003 168 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Otezla 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otezla 30 mg таблетки
апремиласт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Otezla 10 mg филмирани таблетки
Otezla 20 mg филмирани таблетки
Otezla 30 mg филмирани таблетки
апремиласт (apremilast)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otezla и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Otezla
3. Как да приемате Otezla
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otezla
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otezla и за какво се използва

Какво представлява Otezla

Otezla съдържа активното вещество апремиласт. То принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на фосфодиестераза тип 4, които спомагат за отслабване на възпалението.

За какво се използва Otezla

Otezla се използва за лечение на следните заболявания при възрастни:

- **Активен псориатичен артрит** – ако не можете да използвате друг тип лекарства, наречени „модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs), или когато сте изпробвали едно от тези лекарства и то не е подействало.
- **Умерен до тежък хроничен плакатен псориазис** – ако не можете да използвате едно от следните лечения, или когато сте изпробвали едно от тях и то не е подействало:
 - фототерапия – лечение, при което определени области от кожата се излагат на ултравиолетова светлина
 - системна терапия – лекарства, които действат на целия организъм, а не само на една отделна област, като циклоспорин, метотрексат или псорален.
- **Болест на Бехчет** - за лечение на язви в устата, често срещан проблем при хората с това заболяване.

Какво представлява псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано обикновено с псориазис, възпалително заболяване на кожата.

Какво представлява плакатен псориазис

Псориазис е възпалително заболяване на кожата, което може да причини зачервени, люспести се, сърбящи, болезнени петна по Вашата кожа и може също да засегне кожата на главата и ноктите Ви.

Какво представлява болест на Бехчет

Болест на Бехчет е рядък вид възпалително заболяване, което засяга много части на тялото. Най-често срещаният проблем са язвите в устната кухина.

Как действа Otezla

Псориатичен артрит, псориазис и болест на Бехчет обикновено са доживотни заболявания и понастоящем нямат лечение. Otezla действа чрез понижаване на активността на един ензим в организма, наречен „фосфодиестераза 4”, който участва в процеса на възпалението. Чрез понижаване на активността на този ензим Otezla може да подпомогне контрола на възпалението, свързано с псориатичен артрит, псориазис и болест на Бехчет, и така да отслаби признаците и симптомите на тези заболявания.

При псориатичен артрит лечението с Otezla води до подобрене в подутите и болезнени стави, и може да подобри Вашата обща физическа функция.

При псориазис лечението с Otezla води до намаление на псориатичните кожни плаки и други признаци и симптоми на заболяването.

При болест на Бехчет лечението с Otezla намалява броя на язвите в устната кухина и може да ги спре напълно. Това лекарство може също да намали свързаната с тях болка.

За Otezla е доказано също, че подобрява качеството на живот при пациенти с псориазис, псориатичен артрит или болест на Бехчет. Това означава, че влиянието на Вашето заболяване върху ежедневните дейности, отношения и други фактори трябва да е по-малко отколкото преди.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Otezla

Не приемайте Otezla:

- ако сте алергични към апремиласт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Otezla.

Депресия и мисли за самоубийство

Кажете на Вашия лекар, преди да започнете да използвате Otezla, ако имате депресия, която се влошава с мисли за самоубийство.

Вие или Вашият болногледач трябва също така да уведомите Вашия лекар незабавно за всякакви промени в поведението или настроението, депресия и за евентуални мисли за самоубийство, които може да имате след приемането на Otezla.

Тежки бъбречни проблеми

Ако имате тежки бъбречни проблеми, дозата Ви ще бъде различна – вижте точка 3.

Ако сте с тегло по-ниско от нормалното

Говорете с Вашия лекар докато приемате Otezla, ако губите тегло без да имате подобно намерение.

Стомашно-чревни проблеми

Ако получите тежка диария, гадене или повръщане, трябва да говорите с Вашия лекар.

Деца и юноши

Otezla не е проучван при деца и юноши, затова не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 17-годишна възраст.

Други лекарства и Otezla

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получавани без рецепта и билкови лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят начина, по който действа Otezla.

По-специално кажете на Вашия лекар или фармацевт преди да приемате Otezla, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин – антибиотик, използван при туберкулоза
- фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин – лекарства, използвани за лечение на гърчове или епилепсия
- жълт кантарион – билково лекарство за лека тревожност и депресия.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Има малко информация относно ефектите на Otezla при бременност. Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство, и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението с Otezla.

Не е известно дали това лекарство преминава в човешката кърма. Не трябва да използвате Otezla, докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

Otezla няма ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Otezla съдържа лактоза

Otezla съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Otezla

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

- Когато за пръв път започвате да приемате Otezla, ще получите опаковка за започване на лечението, която съдържа всички дози, посочени в таблицата по-долу.
- Вашата опаковка за започване на лечението е ясно означена, за да е сигурно, че приемате правилната таблетка в точното време.
- Вашето лечение ще започне при по-ниска доза, която постепенно ще бъде повишавана през първите 6 дни от лечението.
- Опаковката за започване на лечение съдържа също достатъчно таблетки за още 8 дни с препоръчителната доза (дни 7 до 14).
- Препоръчителната доза Otezla е 30 mg два пъти дневно след като се завърши фазата на титриране – една доза от 30 mg сутрин и една доза от 30 mg вечер, приблизително през 12 часа, със или без храна.
- Това означава обща дневна доза 60 mg. До края на ден 6 ще трябва да достигнете тази препоръчителна доза.
- След като се достигне препоръчителната доза, ще приемате само таблетки с количество на активното вещество 30 mg в предписаните Ви опаковки. Вие ще трябва да преминете през този етап на постепенно повишение на дозата само веднъж, дори и ако започвате повторно лечението.

Ден	Сутрешна доза	Вечерна доза	Обща дневна доза
Ден 1	10 mg (розова)	Не приемайте доза	10 mg
Ден 2	10 mg (розова)	10 mg (розова)	20 mg
Ден 3	10 mg (розова)	20 mg (кафява)	30 mg
Ден 4	20 mg (кафява)	20 mg (кафява)	40 mg
Ден 5	20 mg (кафява)	30 mg (бежова)	50 mg
От ден 6 нататък	30 mg (бежова)	30 mg (бежова)	60 mg

Хора с тежки бъбречни проблеми

Ако имате тежки бъбречни проблеми, тогава препоръчителната доза Otezla е 30 mg **веднъж дневно (сутрешна доза)**. Вашият лекар ще говори с Вас относно това как да повишавате Вашата доза, когато за пръв път започвате да приемате Otezla.

Как и кога да приемате Otezla

- Otezla е за перорално приложение.
- Погълчайте таблетките цели, за предпочитане с вода.
- Можете да приемате таблетките със или без храна.
- Приемайте Otezla приблизително по едно и също време всеки ден, една таблетка сутрин и една вечер.

Ако състоянието Ви не се е подобрило след шест месеца лечение, трябва да говорите с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Otezla

Ако сте приели повече от необходимата доза Otezla, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката с лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Otezla

- Ако пропуснете доза Otezla, приемете я колкото е възможно по-скоро след като си спомните. Ако е приближило времето за следващата Ви доза, просто прескочете пропуснатата доза. Приемете следващата доза по обичайното Ви време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Otezla

- Трябва да продължите да приемате Otezla, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.
- Не спирайте приема на Otezla без първо да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции – депресия и мисли за самоубийство

Информирайте Вашия лекар незабавно за всякакви промени в поведението или настроението, депресивни мисли, мисли за самоубийство или суицидно поведение (нечести).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- гадене
- главоболие
- инфекции на горните дихателни пътища като простуда, хрема, инфекция на синусите

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кашлица
- болки в гърба
- повръщане
- чувство за умора
- стомашна болка
- загуба на апетит
- често изхождане
- безсъние (инсомния)
- нарушено храносмилане или киселини
- възпаление и оток на бронхите в белите Ви дробове (бронхит)
- простуда (назофарингит)
- депресия
- мигрена
- тензионно главоболие

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- обрив
- копривна треска (уртикария)
- загуба на тегло
- алергична реакция
- кръвене в червата или в стомаха
- мисли за самоубийство или такова поведение

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- тежка алергична реакция (може да включва отичане на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено дишане или преглъщане)

Ако сте на 65 години или по-възрастни, може да имате по-висок риск от усложнения при тежка диария, гадене и повръщане. Ако проблемите с червата станат тежки, трябва да говорите с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otezla

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера, върху картата тип „портфейл“ или картонената опаковка съответно след „EXP“ и „Годен до“.
- Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква повреда или белези на нарушаване на целостта на опаковката на лекарството.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otezla

Активно вещество е апремиласт.

- Otezla 10 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg апремиласт.
- Otezla 20 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg апремиласт.
- Otezla 30 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg апремиласт.

Други съставки на ядрото на таблетката са микрокристална целулоза, лактозамонохидрат, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

- Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол (3350), талк, червен железен оксид (E172).
- Филмираната таблетка по 20 mg съдържа също и жълт железен оксид (E172).
- Филмираната таблетка по 30 mg съдържа също жълт железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

Как изглежда Otezlaи какво съдържа опаковката

Филмираната таблетка Otezla 10 mg е розова филмирана таблетка, осмоъгълна, със скосени ръбове, гравирана с „APR” от едната страна и „10” от обратната страна.

Филмираната таблетка Otezla 20 mg е кафява филмирана таблетка, осмоъгълна, със скосени ръбове, гравирана с „APR” от едната страна и „20” от обратната страна.

Филмираната таблетка Otezla 30 mg е бежова филмирана таблетка, осмоъгълна, със скосени ръбове, гравирана с „APR” от едната страна и „30” от обратната страна.

Видове опаковки

- Опаковката за започване на лечението представлява сгъваема карта тип "портфейл", съдържаща 27 филмирани таблетки: 4x10 mg таблетки, 4x20 mg таблетки и 19x30 mg таблетки.
- Едномесечната стандартна опаковка съдържа 56x30 mg филмирани таблетки.
- Тримесечната стандартна опаковка съдържа 168x30 mg филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна и актуализирана информация за това лекарство е налична чрез сканиране на QR кода върху външната опаковка със смартфон. Същата информация е налична и на следния URL: www.otezla-eu-pil.com.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.