

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Otezla 10 mg filmtabletta
Otezla 20 mg filmtabletta
Otezla 30 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Otezla 10 mg filmtabletta

10 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

57 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

Otezla 20 mg filmtabletta

20 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

114 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

Otezla 30 mg filmtabletta

30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

171 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Otezla 10 mg filmtabletta

Rózsaszín, rombusz alakú, 8 mm hosszúságú 10 mg-os filmtabletta, amely egyik oldalán bevésített „APR”, másik oldalán „10” jelzéssel van ellátva.

Otezla 20 mg filmtabletta

Barna, rombusz alakú, 10 mm hosszúságú 20 mg-os filmtabletta, amely egyik oldalán bevésített „APR”, másik oldalán „20” jelzéssel van ellátva.

Otezla 30 mg filmtabletta

Bézs színű, rombusz alakú, 12 mm hosszúságú 30 mg-os filmtabletta, amely egyik oldalán bevésített „APR”, másik oldalán „30” jelzéssel van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Arthritis psoriatica

Az Otezla önmagában vagy a betegségfolyást módosító antireumatikus gyógyszerekkel (Disease Modifying Anthireumatic Drugs – DMARDs) kombinációban, aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegek számára, akik a korábbi DMARD-terápiára nem reagáltak kellő mértékben, vagy nem tolerálták azt (lásd 5.1 pont).

Psoriasis

Az Otezla közép- és súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik az egyéb szisztémás terápiára, köztük ciklosporinra, metotrexátra vagy pszoralénre és ultraibolya-A fényre (PUVA) nem reagáltak, illetve akiknél ezekkel szemben ellenjavallat vagy intolerancia áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Otezla-kezelést csak a psoriasis és az arthritis psoriatica diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg.

Adagolás

Az apremilaszt ajánlott adagja naponta kétszer 30 mg szájon át bevéve, körülbelül 12 órás eltéréssel (reggel és este), étkezés közben vagy attól függetlenül. Szükséges egy kezdeti dózisztitrálási rend, amelyet az alábbi 1. táblázat mutat be. A kezdeti dózisztitrálást követően nincs szükség újratitrálásra.

1. táblázat: Dózisztitrálási rend

1. nap		2. nap		3. nap		4. nap		5. nap		6. nap és azt követően	
Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Amennyiben a beteg kihagy egy adagot, a lehető leghamarabb be kell vennie a következő adagot. Ha ez közel van a következő adag időpontjához, akkor a kimaradt adagot nem szabad bevenni, és a következő adagot a szokásos időpontban kell bevenni.

Kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok során a legnagyobb javulást a kezelés első 24 hetében figyelték meg. Amennyiben a betegnél 24 hét elteltével nem tapasztalhatók terápiás előny jelei, a kezelést újra kell értékelni. A betegnél rendszeres időközönként értékelni kell a kezelésre adott választ.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra ebben a betegcsoportban (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban szenvedő (a kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján meghatározva kevesebb mint 30 ml/perc) betegek esetében az apremilaszt adagját napi egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. Ebben a csoportban az apremilaszt kezdeti titrálását az 1. táblázatban szereplő dózisztitrálási rendből csak a reggeli adagok alkalmazásával javasolt végezni, és az esti adagokat ki kell hagyni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát 0-17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Otezla szájon át alkalmazandó. A filmtablettát egészben kell lenyelni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hasmenés, hányinger és hányás

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak az apremilaszt alkalmazásához társuló súlyos hasmenésről, hányingerről és hányásról. Az események többsége a kezelés első néhány hetében fordult elő. Néhány esetben a betegek kórházi ellátásra szorultak. A 65 éves vagy idősebb betegeknél magasabb lehet a szövődmények kockázata. Ha a betegnél súlyos hasmenés, hányinger vagy hányás lép fel, az apremilaszt-kezelés leállítása válhat szükségessé.

Pszichiátriai kórképek

Az apremilaszt alkalmazásához pszichiátriai kórképek – például insomniá és depressió – fokozott kockázata társul. A forgalomba hozatalt követően öngyilkossági gondolatokat és magatartást – beleértve a befejezett öngyilkosságot – figyeltek meg betegeknél, függetlenül attól, hogy a kórelőzményükben szerepelt-e depressió (lásd 4.8 pont). Az apremilaszt-kezelés megkezdésével, illetve folytatásával járó kockázatokat és előnyöket gondosan mérlegelni kell, ha a betegnél korábban már előfordultak vagy jelenleg is előfordulnak pszichiátriai tünetek, vagy ha egyidejűleg egyéb, olyan gyógyszerekkel is terveznek kezelést, amelyek valószínűleg szintén pszichiátriai eseményeket okozhatnak. A betegeket és gondozóikat fel kell szólítani arra, hogy minden viselkedés- vagy hangulatváltozás vagy bármilyen öngyilkossági gondolat esetén értesítsék a gyógyszer felíró orvost. Ha a betegnél új pszichiátriai tünetek lépnek fel vagy meglévő tünetek súlyosbodnak, illetve ha öngyilkossági gondolatokat vagy öngyilkossági kísérletet azonosítanak, akkor javasolt abbahagyni az apremilaszt-kezelést.

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében az Otezla adagját napi egyszeri 30 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Normálnál alacsonyabb testtömegű betegek

A kezelés kezdetén a normálnál alacsonyabb testtömegű betegeknél rendszeresen ellenőriztetniük kell a testtömegüket. Tisztázatlan és klinikailag jelentős fogyás esetén a beteg orvosi kivizsgálása szükséges, és megfontolandó a kezelés abbahagyása.

Laktóztartalom

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az erős citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim induktor rifampicin apremilasztal együtt történő alkalmazása az apremilaszt szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezte, ami az apremilaszt hatásosságának csökkenését idézheti elő. Ezért erős CYP3A4 enziminduktorok (például rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin, illetve közöséges orbáncfű) apremilasztal együtt történő alkalmazása nem javasolt. Az apremilaszt és rifampicin ismételt adagjainak együttadása az apremilaszt plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének (AUC) kb. 72%-os és maximális plazmakoncentrációjának (c_{max}) kb. 43%-os csökkenését eredményezte. Erős CYP3A4-induktorokkal (például rifampicinnel) egyidejűleg alkalmazva csökken az apremilaszt-expozíció, és ez mérsékeltbb klinikai választ eredményezhet.

Klinikai vizsgálatokban az apremilasztot lokális terápiával (például kortikoszteroidokkal, kőszénkátrány tartalmú samponnal és a fejbőrön alkalmazandó szalicilsavas készítményekkel) és UVB fényterápiával egyidejűleg alkalmazták.

A ketokonazol és az apremilaszt között nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás. Az apremilaszt adható erős CYP3A4-gátlóval, például ketokonazzal együtt.

Arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél nem volt farmakokinetikai kölcsönhatás az apremilaszt és a metotrexát között. Az apremilaszt adható metotrexáttal együtt.

Az apremilaszt és az etinilösztadiol és norgesztimát tartalmú orális fogamzásgátlók között nem volt farmakokinetikai kölcsönhatás. Az apremilaszt adható orális fogamzásgátlókkal együtt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A kezelés elkezdése előtt a terhességet ki kell zárni. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt bekövetkező terhesség megelőzése érdekében.

Terhesség

Az apremilaszt terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az apremilaszt terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A jelenleg ajánlott legmagasabb humán dózis feletti adagokban alkalmazva az apremilaszt terhességre gyakorolt hatásai közé tartozott az embriofötális veszteség egereknél és majmokban, valamint a csökkent magzati testtömeg és elhúzódó csontosodás egereknél. Nem figyeltek meg ilyen hatásokat, amikor az állatot érő expozíció a klinikai expozíció 1,3-szerese volt (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Az apremilasztot kimutatták szoptató egerek tejében (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy az apremilaszt vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szoptatott gyermekekre nézve fennálló kockázat nem zárható ki, ezért az apremilaszt szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán termékenységi adatok. Egereken végzett állatkísérletekben nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt hatásokat hímek esetében a klinikai expozíció 3-szorosának megfelelő, nőstények esetében pedig a klinikai expozícióval egyenértékű expozíció mellett. A preklinikai termékenységi adatokat illetően lásd az 5.3 pontot.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az apremilaszt nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az apremilasztal kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis (GI) rendellenességek, köztük hasmenés (15,7%) és hányinger (13,9%). Ezek a gastrointestinalis mellékhatások súlyosságukat tekintve többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak, a hasmenést 0,3%-ban, a hányingert 0,3%-ban jelentették súlyosként. Ezek a gastrointestinalis mellékhatások általában a kezelés első 2 hetében fordulnak elő, és rendszerint 4 héten belül rendeződnek. A leggyakrabban jelentett egyéb mellékhatások közé tartoztak a felső légúti fertőzések (8,4%), a fejfájás (7,9%) és a tenziós fejfájás (7,2%), amelyek többnyire enyhe-közepes súlyosságúak.

A kezelés első 16 hetében a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a hasmenés (1,7%) és a hányinger (1,5%) (a gyakoriságok a III. fázisú vizsgálatokon alapulnak).

Túlérzékenységi reakciók „nem gyakori” gyakorisággal fordultak elő (lásd 4.3 pont)

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az apremilasztal kezelt betegeknél észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra, minden mellékhatás esetében szervrendszer és gyakoriság szerint. Az egyes szervrendszereken és gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A gyógyszer mellékhatásokat az apremilaszt klinikai fejlesztési programjából és a forgalomba hozatal követő tapasztalatokból származó adatok alapján határozták meg. A gyógyszer mellékhatások gyakoriságai azoknak a gyakoriságoknak felelnek meg, amelyeket a négy III. fázisú, arthritis psoriaticában (PsA) (n = 1945) vagy a két III. fázisú, psoriasisban (PSOR) (n = 1184) végzett vizsgálatok apremilaszt-karjain jelentettek (az egyes vizsgálatok összesített adataiból származó legmagasabb gyakoriságok a 2. táblázatban vannak feltüntetve).

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Az arthritis psoriaticában (PsA) és/vagy psoriasisban (PSOR) tapasztalt mellékhatások összefoglalása

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Bronchitis
		Felső légúti fertőzés
		Nasopharyngitis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent étvágy*
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Insomnia Depressio
	Nem gyakori	Suicid gondolatok és magatartás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Migrén*
		Tenziós fejfájás*
		Fejfájás*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés*
		Hányinger*
	Gyakori	Hányás*
		Dyspepsia
		Gyakori székletürítés
		Gyomortáji fájdalom*
		Gastrooesophagealis reflux betegség
Nem gyakori	Gastrointestinalis vérzés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Kiütés Urticaria
	Nem ismert	Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Testtömegcsökkenés

*Ezen mellékhatások közül legalább egyet súlyosként jelentettek

Kiválasztott mellékhatások leírása

Pszichiátriai kórképek

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően beszámoltak suicid gondolatok és magatartás nem gyakori eseteiről, míg a forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságról is érkezett jelentés. A betegeket és gondozóikat fel kell szólítani arra, hogy értesítsék a gyógyszerrel felíró orvost, ha bármilyen suicid gondolat merül fel a betegnél (lásd 4.4 pont).

Testtömegcsökkenés

A betegek testtömegét rutinszerűen mérték a klinikai vizsgálatokban. Az apremilasztal legfeljebb 52 héten át kezelt betegeknél megfigyelt átlagos testtömegcsökkenés 1,99 kg volt. Az apremilaszt-kezelésben részesülő betegek összesen 14,3%-ánál figyeltek meg 5-10% közötti testtömegcsökkenést, míg az apremilaszt-kezelésben részesülő betegek 5,7%-ánál az észlelt testtömegcsökkenés meghaladta a 10%-ot. Ezen betegek egyikénél sem jelentkezett a

testtömegcsökkenésből eredő manifeszt klinikai következmény. Az apremilasztal kezelt betegek összesen 0,1%-a hagyta abba a kezelést a mellékhatásként jelentkező testtömegcsökkenés miatt. A kezelés megkezdésekor a normálnál alacsonyabb testtömegű betegek vonatkozó további figyelmeztetést lásd a 4.4 pontban.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél magasabb lehet a súlyos hasmenés, a hányinger és a hányás kockázata (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Az apremilaszt biztonságosságát károsodott májműködésű, arthritis psoriaticában, illetve psoriasisban szenvedő betegek esetében nem értékelték.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A PsA, illetve a PSOR klinikai vizsgálatokban az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt a normál veseműködésű betegekéhez. Klinikai vizsgálatokban nem értékelték az apremilaszt biztonságosságát közepes vagy súlyos fokban károsodott veseműködésű, arthritis psoriaticában, illetve psoriasisban szenvedő betegek esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az apremilasztot egészséges egyéneknél 100 mg-os maximális napi összdózisban (napi kétszer 50 mg formájában), 4,5 napon át adva vizsgálták, melynek során dóziskorlátozó toxicitás nem igazolódott. Túlادagolás esetén ajánlott monitorozni a betegeknél a mellékhatások bármilyen jelét és tünetét, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni. Túlادagolás esetén tüneti és szupportív terápia alkalmazása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA32

Hatásmechanizmus

A szájon át alkalmazható, kismolekulájú foszfodiészteráz-4 (PDE4) inhibitor apremilaszt intracellulárisan fejti ki hatását a proinflammatorikus és antiinflammatorikus mediátorok rendszerének modulálásával. A PDE4 egy ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP)-specifikus PDE, amely gyulladásoos sejtekben a domináns PDE. A PDE4-gátlás megemeli az intracelluláris cAMP-szintet, ami viszont a gyulladásoos válasz down regulációját indítja el a TNF-alfa, IL-23, IL-17 és egyéb gyulladásoos citokinek expressziójának modulálása útján. A ciklikus AMP is modulálja az antiinflammatorikus citokinek, például az IL-10 szintjét. Ezek a proinflammatorikus és antiinflammatorikus mediátorok szerepet játszanak az arthritis psoriaticában és a psoriasisban.

Farmakodinámiás hatások

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az apremilaszt jelentősen módosította, de nem gátolta teljesen az IL-1-alfa, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1-béta, MMP-3 és TNF-alfa plazmafehérjék szintjét. Negyven hetes apremilaszt-kezelést követően csökkenés következett be az IL-17 és IL-23, és növekedés az IL-10 plazmafehérjék szintjében. Psoriasisban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az apremilaszt csökkentette a laesiók területén a bőr epidermis rétegének vastagságát, a gyulladással járó sejtinfiltrációt és a proinflammatorikus gének, köztük az indukálható nitrogén-monoxid szintáz (iNOS), az IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 és IL-8 expresszióját.

A napi kétszer 50 mg-ig terjedő adagban alkalmazott apremilaszt egészséges egyéneknél nem nyújtotta meg a QT-intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Arthritis psoriatica

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát 3 hasonló felépítésű, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok) során értékelték olyan felnőtt betegek bevonásával, akiknél kis molekulájú vagy biológiai DMARD-dal végzett korábbi kezelés ellenére aktív PsA állt fenn (≥ 3 duzzadt ízület és ≥ 3 érzékeny ízület). Összesen 1493 beteget randomizáltak és kezeltek naponta kétszer, szájon át adott placebóval vagy 20 mg apremilasztal vagy 30 mg apremilasztal.

Az ezekben a vizsgálatokban részt vevő betegeknél legalább 6 hónapja diagnosztizálták a PsA-t. A PALACE 3 vizsgálatban egy minősített psoriasisos bőrlaesio (legalább 2 cm átmérőjű) megléte is a részvétel feltétele volt. Az apremilasztot monoterápiában (34,8%) vagy stabil dózisban alkalmazott kis molekulájú DMARD-okkal kombinációban (65,2%) alkalmazták. A betegek a következő szerek egyikével vagy közülük többel kombinációban kapták az apremilasztot: metotrexát (MTX, ≤ 25 mg/hét, 54,5%), szulfaszalazin (SSZ, ≤ 2 g/nap, 9,0%) és leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/nap, 7,4%). A biológiai DMARD-okkal, köztük TNF-gátlókkal végzett egyidejű kezelés nem volt megengedett. A 3 vizsgálatba az arthritis psoriatica egyes altípusaiban, köztük szimmetrikus polyarthritisben (62,0%), aszimmetrikus oligoarthritisben (26,9%), distalis interphalangealis (DIP) arthritisben (6,2%), arthritis mutilansban (2,7%) és predomináns spondylitisben (2,1%) szenvedő betegeket vontak be. Eleve fennálló enthesopathiában (63%) vagy eleve fennálló dactylitisben (42%) szenvedő betegeket is bevontak. A betegek összesen 76,4%-át csak kis molekulájú DMARD-dal kezelték korábban, míg a betegek 22,4%-át biológiai DMARD-dal kezelték korábban, közülük 7,8%-nál sikertelen volt a biológiai DMARD-dal végzett korábbi kezelés. A PsA fennállásának medián időtartama 5 év volt. A vizsgálat felépítése alapján azokat a betegeket, akiknél nem javult legalább 20%-kal a fájdalmas és duzzadt ízületek száma, non-reszpondereknek tekintették a 16. heti értékeléskor. Azokat a placebóval kezelt betegeket, akiket non-reszpondernek ítélték, 1:1 arányban, titkosított módon újrandomizálták naponta kétszer 20 mg apremilaszt vagy naponta kétszer 30 mg apremilaszt alkalmazására. A 24. héten a placebóval kezelt összes többi beteget átállították naponta kétszer 20 mg vagy 30 mg apremilasztra.

A betegek 52 hetes kezelés után a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok hosszú távú kiterjesztett szakaszaiban nyílt elrendezésben folytathatták a 20 mg vagy 30 mg apremilasztal végzett kezelést összesen legfeljebb 5 éves (260 hét) kezelési időtartam eléréséig.

Az elsődleges végpont az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology – ACR) ACR 20 kritériumai alapján a 16. hétre terápiás választ elérő betegek százalékos aránya volt. Az apremilasztal végzett kezelés az ACR 20 kritériumok alapján a PsA okozta jelek és tünetek szignifikáns javulását eredményezte a placebóhoz viszonyítva a 16. hétre. A naponta kétszer 30 mg apremilaszt alkalmazása mellett a 16. héten az ACR 20/50/70 kritériumok szerint terápiás választ mutató betegek arányai (a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatban észlelt terápiás válaszok, valamint a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok összesített adatai) a 3. táblázatban szerepelnek. Az ACR 20/50/70 kritériumok szerinti terápiás válaszok a 24. héten is tapasztalhatóak voltak.

A kezdetben napi kétszeri 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált betegek között az ACR 20/50/70 kritériumok szerinti válaszarányok a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok összesített eredményei alapján az 52. hétig fennmaradtak (1. ábra).

3. táblázat Az ACR szerint reszponder betegek aránya a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatokban és a vizsgálatok összesített adatai alapján a 16. héten.

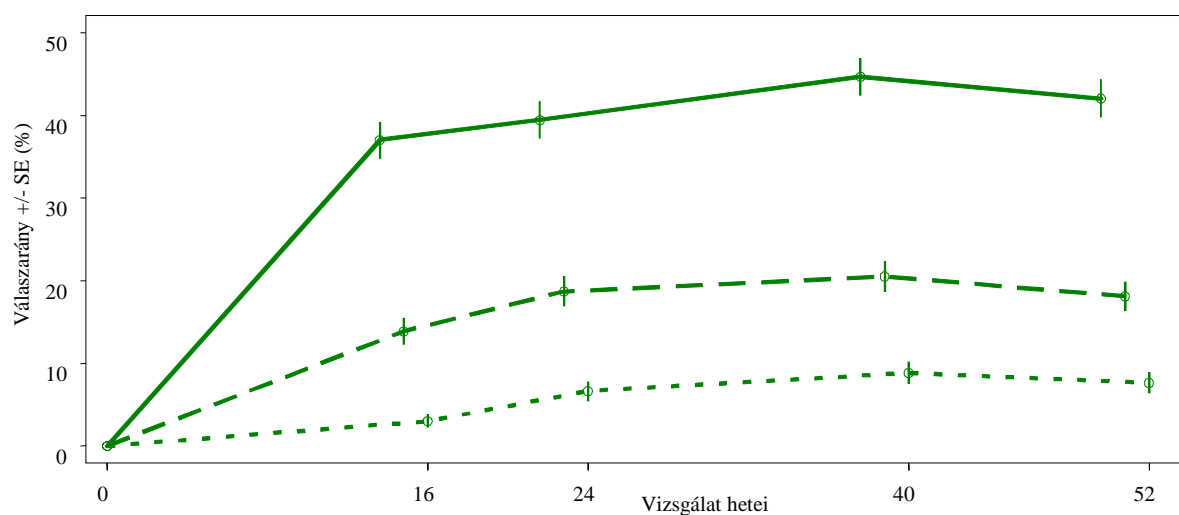
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ÖSSZESÍTVE	
	Placebo +/- DMARD- ok N = 168	Apremila- szt 30 mg naponta kétszer +/- DMAR D-ok N = 168	Placebo +/- DMARD- ok N = 159	Apremila- szt 30 mg naponta kétszer +/- DMAR- D-ok N = 162	Placebo +/- DMARD- ok N = 169	Apremila- szt 30 mg naponta kétszer +/- DMARD- ok N = 167	Placebo +/- DMARD- ok N = 496	Apremila- szt 30 mg naponta kétszer +/- DMARD- ok N = 497
ACR 20 ^a								
16. hét	19,0%	38,1% **	18,9%	32,1% *	18,3%	40,7% **	18,8%	37,0% **
ACR 50								
16. hét	6,0%	16,1% *	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9% **
ACR 70								
16. hét	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 apremilaszt vs. placebo összehasonlításakor.

**p ≤ 0,001 apremilaszt vs. placebo összehasonlításakor.

^aN a randomizált és kezelt betegek száma.

1. ábra Az ACR 20/50/70 reszponderek aránya az 52. hétig a PALACE 1-, PALACE 2- és PALACE 3-vizsgálatok összesített elemzésében (NRI*)



Végpont	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)

Végpont ——— ACR 20 - - - - - ACR 50 ····· ACR 70

*NRI: Non-reszponder imputáció. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik az adott időpont előtt abbahagyták a vizsgálatot, illetve azokat, akiknél a reszponder státusz meghatározásához nem állt rendelkezésre elegendő adat az adott időpontban, a non-reszponderek közé számították.

A kezdetben napi kétszer 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált 497 beteg közül az 52. héten 375 (75%) beteg még mindig ezt a kezelést kapta. Ezeknél a betegeknél az ACR 20/50/70 kritériumok szerinti válasz az 52. héten sorrendben 57%, 25% és 11% volt. A kezdetben napi kétszeri 30 mg

apremilaszttra randomizált 497 beteg közül 375 beteg (75%) lépett be a hosszú távú kiterjesztés vizsgálatokba, és közülük 221 beteg (59%) alkalmazta ezt a kezelést még a 260. héten is. Az ACR kritériumok szerinti válasz a hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban akár 5 éven keresztül is fennmaradt.

Az apremilasztal kezelt csoportban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak a DMARD-okkal, köztük metotrexáttal végzett egyidejű kezelésben részesülő, illetve nem részesülő betegek esetében. Azok az előzetesen DMARD-okkal vagy biológiai szerekkel kezelt betegek, akik apremilasztot kaptak, nagyobb ACR20 választ értek el a 16. hétre, mint a placebót szedő betegek.

A PsA különböző altípusaiban – beleértve a distalis interphalangealis arthritist is – szenvedő betegek esetében hasonló ACR válaszokat figyeltek meg. Az arthritis mutilans és predomináns spondylitis altípusban szenvedő betegek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy érdemi értékelést lehessen végezni.

A PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatban a DAS28 betegségaktivitási skála (Disease Activity Scale) C-reaktív protein (CRP) elemében, valamint azon betegek arányában, akiknél teljesültek a módosított PsA válaszkritériumok (PsARC) az apremilaszt-csoportban a 16. heti értékeléskor nagyobb mértékű volt a javulás a placebocsoportéhoz képest (névleges p-érték: $p \leq 0,0004$, illetve p-érték $\leq 0,0017$, ebben a sorrendben). Ez a javulás a 24. héten is fennállt. Azoknál a betegeknél, akik azt az apremilaszt-kezelést folytatták, amelyre a vizsgálat kezdetén randomizálták őket, a DAS28(CRP) pontszám és a PsARC válasz az 52. hétig fennmaradt.

Az arthritis psoriaticát jellemző perifériás aktivitási paraméterekben (például duzzadt ízületek száma, fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) és a psoriasis bőrtüneteiben javulás volt megfigyelhető az apremilasztal kezelt betegeknél a 16. és a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azt az apremilaszt-kezelést folytatták, amelyre a vizsgálat kezdetén randomizálták őket, ez a javulás az 52. hétig fennmaradt. A klinikai válasz ugyanezen perifériás aktivitási paraméterek, valamint a psoriasis bőrtüneteinek tekintetében a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban is fennmaradt az akár 5 éves kezelés alatt.

Fizikális funkció és az egészségfüggő életminőség

Az apremilasztal kezelt betegeknél statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a fizikális funkcióban, amelyet az egészségfelmérő kérdőív rokkantsági indexében (HAQ-DI) a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás placebóval történő összehasonlítása alapján értékelték a 16. héten a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai alapján. A HAQ-DI pontszámában bekövetkezett javulás a 24. héten is fennmaradt.

A PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok nyílt elrendezésű fázisának összesített adatelemzése alapján a napi kétszer 30 mg apremilasztal kezelt csoportjában a HAQ-DI pontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett változás $-0,333$ volt azoknál a betegeknél, akiket kezdetben a napi kétszer 30 mg apremilasztal végzett kezelésre randomizáltak.

A PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatban a 16. és 24. héten értékelve szignifikáns javulás mutatkozott az apremilasztal kezelt betegeknél a placebóval kezeltékhez képest az egészségfüggő életminőségben, amelyet az SF-36v2 (Short Form Health Survey version 2) fizikális funkció (physical functioning, PF) részpontszámában, valamint a FACIT-fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue – *fáradtság*) pontszámában a kiindulási értékekhez képest bekövetkezett változások alapján mérték. Azoknál a betegeknél, akik azt az apremilaszt-kezelést folytatták, amelyre a vizsgálat kezdetén randomizálták őket, a fizikális funkcióban és a FACIT-fatigue pontszámában bekövetkezett javulás az 52. hétig fennmaradt. A HAQ-DI pontszám és az SF36v2PF részpontszám alapján mérve a fizikális funkció javulása volt észlelhető, valamint a FACIT-fatigue pontszámok is fennmaradtak a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban a legfeljebb 5 éves kezelés alatt.

Psoriasis

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálat) értékelték, melyekbe összesen 1257, a közepesen súlyostól a súlyosig terjedő plakkos psoriasisban szenvedő beteget vontak be, akiknek a testfelületük legalább 10%-a volt érintett, a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) pontszámuk legalább 12, az sPGA (static Physician Global Assessment) pontszámuk pedig legalább 3 (közepesen súlyos vagy súlyos) volt, és akiknél fototerápiát vagy szisztémás terápiát terveztek.

Ezek a vizsgálatok a 32. hétig hasonló felépítésűek voltak. A betegeket mindkét vizsgálatban 2:1 arányban randomizálták napi kétszer 30 mg apremilaszt vagy placebo 16 héten át történő alkalmazására (placebokontrollos fázis), a 16-32. héttől pedig minden beteg napi kétszer 30 mg apremilasztot kapott (fenntartó fázis). A randomizált kezelés-megvonási fázis során (32-52. hét) azokat az eredetileg apremilasztra randomizált betegeket, akik a PASI-pontszámában legalább 75%-os csökkenést (PASI-75) (ESTEEM 1) vagy a PASI-pontszámában legalább 50%-os csökkenést értek el (PASI-50) (ESTEEM 2), újrarandomizálták a 32. héten napi kétszer placebo vagy 30 mg apremilaszt alkalmazására. Azokat a betegeket, akiket placebóra randomizáltak újra, és akiknél megszűnt a PASI-75 válasz (ESTEEM 1) vagy megszűnt a PASI-pontszámában a kiindulási értékhez képest a 32. hétre elért javulás 50%-a (ESTEEM 2), ismételt kezelésben részesítették naponta kétszer 30 mg apremilasztal. Azok a betegek, akik nem érték el a tervezett PASI-választ a 32. hétre, illetve akiket kezdetben placebóra randomizáltak, az apremilaszt-kezelést folytatták az 52. hétig. A vizsgálatok során mindvégig megengedett volt kispotenciálú lokális kortikoszteroidok arcon, hónaljban és lágyéktájon történő alkalmazása, köszénkátrányos sampon használata és/vagy fejbőrön alkalmazandó szalicilsavas készítmények alkalmazása. Ezenkívül a 32. héten azoknak a vizsgálati alanyoknak, akik nem érték el a PASI-75 választ az ESTEEM 1, vagy a PASI-50 választ az ESTEEM 2 vizsgálatban, megengedték psoriasis elleni helyi terápiák és/vagy fototerápia alkalmazását a napi kétszeri 30 mg apremilasztal végzett kezelésen felül.

A betegek 52 hetes kezelés után az ESTEEM 1 és az ESTEEM 2 vizsgálatok hosszú távú kiterjesztett szakaszaiban nyílt elrendezésben folytathatták a 30 mg apremilasztal végzett kezelést összesen legfeljebb 5 éves kezelési időtartam (260 hét) eléréséig.

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya volt, akik elérték a PASI-75 választ a 16 hétre. A fő másodlagos végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik laesiomentes (0) vagy majdnem laesiomentes (1) sPGA-pontszámot értek el a 16. hétre.

Az átlagos kiindulási PASI-pontszám 19,07 volt (medián: 16,80), és a 3-as (közepes) kiindulási sPGA-pontszámmal rendelkező betegek aránya 70,0%, míg a 4-es (súlyos) kiindulási sPGA-pontszámmal rendelkezőké 29,8% volt, emellett a vizsgálat kezdetén a testfelszín átlagosan 25,19%-a volt érintett (medián 21,0%). A psoriasis kezelésére az összes betegnek kb. 30%-a részesült korábban fototerápiában, és 54%-a hagyományos szisztémás és/vagy biológiai terápiában (a sikertelen kezeléseket is beleszámítva), közülük 37% kapott korábban hagyományos szisztémás terápiát és 30% biológiai terápiát. A betegek körülbelül harmada nem részesült korábbi fototerápiában, hagyományos szisztémás vagy biológiai terápiában. A betegek összesen 18%-ának szerepelt a kórelőzményében arthritis psoriatica.

A PASI-50, -75 és -90 választ, valamint a laesiomentes (0) vagy majdnem laesiomentes (1) sPGA-pontszámot elérő betegek arányát a 4. táblázat mutatja be alább. Az apremilasztal (APR) végzett kezelés a placebohoz viszonyítva szignifikáns javulást eredményezett a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisban, amit a 16. héten PASI-75 választ mutató betegek placebohoz viszonyított aránya igazol. A sPGA, PASI-50 és PASI-90 válaszok alapján mérve is klinikai javulást igazoltak a 16. héten. Ezenkívül az apremilaszt terápiás előnyt mutatott a psoriasis több megnyilvánulási formája, köztük a viszketés, a körömbetegség, a fejbőrérzékenység és az életminőséget mérő mutatók tekintetében.

4. táblázat: Klinikai válasz a 16. héten az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatban (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Napi kétszer 30 mg APR*	Placebo	Napi kétszer 30 mg APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Laesiomentes vagy majdnem laesiomentes sPGA^d, 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)
A BSA^e százalékos változása (%) átlag± SD	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	- 48,4 ± 40,78
A pruritus VAS^f változása (mm), átlag± SD	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ± 35,46
A DLQI^g változása, átlag± SD	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	- 2,8 ± 7,22	- 6,7 ± 6,95
Az SF-36 MCS^h változása, átlag± SD	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p<0,0001 az apremilaszt vs. placebo összehasonlításakor, kivéve az ESTEEM 2 vizsgálatnál a PASI 90-et és az SF-36 MCS változását, amelyeknél sorrendben p=0,0042 és p=0,0078.

^a FAS = teljes elemzési csoport (Full Analysis Set)

^b LOCF= hiányzó adat helyettesítése az utolsó mért adattal (Last Observation Carried forward)

^c PASI = psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = statikus általános értékelés az orvos által (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = testfelület (Body Surface Area)

^f VAS = vizuális analóg skála (Visual Analog Scale); 0 = a legjobb, 100 = a legrosszabb

^g DLQI = bőrgyógyászati életminőségi mutató (Dermatology Life Quality Index); 0 = a legjobb, 30 = a legrosszabb

^h SF-36 MCS = Egészségügyi kimenetelt vizsgáló, 36 kérdéses egészségfelmérő kérdőív rövidített változata, mentális komponens összefoglaló (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary)

Az apremilaszt klinikai előnyét a kiindulási demográfiai jellemzők és kiindulási klinikai betegségjellemzők alapján meghatározott számos alcsoportban igazolták (beleértve a psoriasis időtartamát és azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében arthritis psoriatica szerepel). Az apremilaszt klinikai előnyét a psoriasis elleni korábbi kezelések alkalmazásától és a psoriasis elleni korábbi kezelésekre adott választól függetlenül igazolták. Az összes testtömeg-tartományban hasonló válaszarányokat figyeltek meg.

Az apremilasztra adott válasz gyors volt, és placebohoz képest szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a 2. hétre a psoriasis okozta jelekben és tünetekben, beleértve a PASI-t, a bőrben jelentkező diszkomfortérzést/fájdalmat és a viszketést. A betegek általában a 16. hétre érték el terápiás választ a PASI alapján, és ez fennmaradt a 32. hétig.

A 32. héten apremilasztra újrarandomizált betegeknél mindkét vizsgálatban változatlanul fennmaradt a PASI-pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos javulás a randomizált kezelés-megvonási fázis során (5. táblázat).

5. táblázat: A hatás tartóssága a 0. héten napi kétszeri 30 mg APR-kezelésre randomizált és a 32-52. héten napi kétszeri 30 mg APR-kezelésre újrarandomizált vizsgálati alanyok esetében

	Időpont	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Betegek, akik elérték a PASI-75 választ a 32. hétre	Betegek, akik elérték a PASI-50 választ a 32. hétre
A PASI százalékos	16. hét	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. hét	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42

	Időpont	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Betegek, akik elérték a PASI-75 választ a 32. hétre	Betegek, akik elérték a PASI-50 választ a 32. hétre
változása a kiindulási értékhez képest, átlag (%) ± SD^a	52. hét	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
A DLQI változása a kiindulási értékhez képest, átlag (%) ± SD^a	16. hét	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. hét	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. hét	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
A fejbőrt érintő psoriasis tekintetében 0-ás vagy 1-es PGA (ScPGA) pontszámmal rendelkező vizsgálati alanyok aránya, n/N (%)^b	16. hét	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. hét	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. hét	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^aBeletartoznak a 32. héten napi kétszer 30 mg APR-kezelésre újrarandomizált vizsgálati alanyok, akiknél rendelkezésre állt egy kiindulási érték és egy kiindulás utáni érték az értékelt vizsgálati héten.

^bAz N azokon, a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyosabb fejbőr-psoriasisban szenvedő vizsgálati alanyokon alapul, akiket a 32. héten újrarandomizáltak napi kétszer 30 mg APR-kezelésre. Azokat a vizsgálati alanyokat, akiknél hiányoztak adatok, a non-reszponderek közé számították.

Az ESTEEM 1 vizsgálatban a 32. héten apremilasztra újrarandomizált betegek körülbelül 61%-ánál volt tapasztalható PASI-75 válasz az 52. héten. A legalább PASI-75 választ mutató azon betegek közül, akiket a 32. héten placebóra randomizáltak újra, a randomizált kezelés-megvonási fázis során, 11,7% volt PASI-75-reszponder az 52. héten. A PASI-75 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam a placebóra újrarandomizált betegek esetében 5,1 hét volt.

Az ESTEEM 2 vizsgálatban a 32. héten apremilasztra újrarandomizált betegek körülbelül 80,3%-ánál volt tapasztalható PASI-50 válasz az 52. héten. A legalább PASI-50 választ mutató azon betegek közül, akiket a 32. héten placebóra randomizáltak újra, 24,2% volt PASI-50-reszponder az 52. héten. A PASI-pontszámban a 32. hétre bekövetkezett javulás 50%-ának megszűnéséig eltelt medián időtartam 12,4 hét volt.

A 32. héten végzett randomizált kezelés-megvonás után az ESTEEM 1 vizsgálatban a betegek körülbelül 70%-a, az ESTEEM 2 vizsgálatban pedig a betegek 65,6%-a nyerte vissza a PASI-75 (ESTEEM 1) vagy PASI-50 (ESTEEM 2) választ az apremilaszt-kezelés újraindítását követően. A vizsgálat felépítéséből eredően az ismételt kezelés időtartama változó volt, és a 2,6–22,1 hetes tartományban mozgott.

Az ESTEEM 1 vizsgálatban a vizsgálat kezdetén apremilaszt-kezelésre randomizált azon betegeknek, akik a 32. hétre nem értek el PASI-75 választ, megengedték lokális kezelések és/vagy UVB fototerápia egyidejű alkalmazását a 32. és az 52. hét között. Ezen betegek 12%-a ért el PASI-75 választ az 52. hétre apremilaszt, valamint lokális kezelés és/vagy fototerápia alkalmazása mellett.

Az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatokban a körömpsoriasis súlyossági indexben (Nail Psoriasis Severity Index - NAPSÍ) a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás alapján mérve a 16. héten jelentős javulást (csökkenést) figyeltek meg a körömpsoriasisban az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknek a placebóval kezelt betegekhez képest ($p < 0,0001$, illetve $p=0,0052$, ebben a sorrendben). A körömpsoriasisban további javulást figyeltek meg a 32. héten a folyamatosan apremilasztal kezelt betegek esetében.

Az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatokban a fejbőr-psoriasis orvos általi általános értékelésén (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment – ScPGA) a 16. hétre legalább laesio mentes (0) vagy minimális laesio (1) eredményt elérő betegek aránya alapján mérve szignifikáns javulást figyeltek meg a legalább középsúlyos (≥ 3) fejbőr-psoriasisban az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest ($p < 0,0001$ mindkét vizsgálat esetében). A javulás általában megmaradt azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket a 32. héttől az 52. hétig apremilaszt-kezelésre randomizáltak újra (5. táblázat).

Az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatokban a bőrgyógyászati életminőségi mutató (Dermatology Life Quality Index - DLQI) és az SF-36v2MCS alapján mérve szignifikáns javulást igazoltak az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest (4. táblázat). A DLQI-pontszámban bekövetkezett javulás fennmaradt az 52. hétig azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket a 32. héten újra apremilaszt-kezelésre randomizáltak (5. táblázat). Ezenkívül az ESTEEM 1 vizsgálatban az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest szignifikáns javulás következett be a munkavégzés korlátozottságát mérő indexben (Work Limitations Questionnaire - WLQ-25).

A kezdetben napi kétszeri 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált 832 beteg közül 443 beteg (53%) lépett be az ESTEEM 1 és az ESTEEM 2 vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszaiba, és közülük 115 beteg (26%) állt még kezelés alatt a 260. héten. Azoknál a betegeknél, akik az ESTEEM 1 és az ESTEEM 2 vizsgálatok nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszaiban továbbra is apremilasztot kaptak, a PASI pontszám, az érintett testfelület, a viszketés, a körmök és az életminőség tekintetében észlelt javulás általában akár 5 éven keresztül fennmaradt.

A napi kétszer 30 mg apremilaszt hosszú távú biztonságosságát arthritis psoriaticában és psoriasisban szenvedő betegeknél összesen 5 évig tartó kezelés alatt vizsgálták. Az apremilasztal a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban szerzett hosszú távú tapasztalatok általában hasonlóak voltak az 52 hetes vizsgálatok eredményeihez.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apremilaszt jól felszívódik, abszolút orális biohasznosulása megközelítőleg 73%, csúcskoncentrációját a plazmában (c_{max}) körülbelül 2,5 óra medián időtartam (t_{max}) elteltével éri el. Az apremilaszt farmakokinetikája lineáris, a napi 10-100 mg-os dózistartományon belül a dózissal arányosan növekvő szisztémás expozícióval. Az apremilaszt napi egyszeri alkalmazása esetén az akkumuláció minimális, napi kétszeri alkalmazás esetén egészséges egyéneknél kb. 53%, psoriasisos betegeknél pedig kb. 68%. Étkezés közben történő alkalmazás nem módosítja a biohasznosulást, ezért az apremilaszt étkezés közben és étkezéstől függetlenül is adható.

Eloszlás

Az apremilaszt humán plazmafehérjéhez való kötődése körülbelül 68%-os. Az átlagos látszólagos eloszlási térfogata (V_d) 87 l, ami extravascularis eloszlást jelez.

Biotranszformáció

Az apremilaszt nagy mértékben metabolizálódik mind CYP-, mind nem-CYP mediált anyagcsereutakon, beleértve az oxidációt, a hidrolízist és a konjugációt, ami arra utal, hogy egyetlen eliminációs anyagcsereút gátlása valószínűleg nem okoz jelentős gyógyszerkölcsonhatást. Az apremilaszt oxidatív metabolizmusát elsősorban a CYP3A4 mediálja, ehhez kisebb mértékben a CYP1A2 és CYP2A6 is hozzájárul. Szájon át történő alkalmazást követően az apremilaszt a fő keringő komponens. Az apremilaszt nagymértékű metabolizmuson megy keresztül, az anyavegyületnek mindössze 3%-a nyerhető vissza a vizeletből és 7%-a a székletből. A fő keringő inaktív metabolit az *O*-demetilált apremilaszt glukuronid konjugátuma (M12). Összhangban azzal,

hogyan az apremilaszt a CYP3A4 szubsztrátja, az erős CYP3A4-induktor rifampicinnel egyidejű alkalmazás esetén az apremilaszt-expozíció csökkent.

In vitro az apremilaszt nem gátolja, és nem is indukálja a citokróm P450 enzimeket. Ezért a CYP-enzimek szubsztrájaival együtt adott apremilaszt valószínűleg nem befolyásolja a CYP-enzimek által metabolizált hatóanyagok clearance-ét és expozícióját.

In vitro az apremilaszt a P-glikoprotein szubsztrátja és gyenge inhibitora ($IC_{50} > 50$ mikromoláris), a P-gp által mediált klinikailag jelentős gyógyszerkölcsonhatások előfordulása azonban nem várható.

In vitro az apremilaszt csekély mértékű vagy semmilyen gátló hatást ($IC_{50} > 10$ mikromoláris) nem fejt ki az organikus anion transzporter (OAT)1-re és az OAT3-ra, az organikus kation transzporter (OCT)2-re, az organikus anion transzporter polipeptid (OATP)1B1-re és az OATP1B3-ra vagy az emlőrák rezisztencia fehérjére (BCRP), és nem szubsztrátja ezeknek a transzportereknek. Ezért nem valószínű klinikailag jelentős gyógyszerkölcsonhatás, amikor az apremilasztot olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyek ezen transzporterek szubsztrátjai vagy inhibitorai.

Elimináció

Az apremilaszt plazma clearance-e egészséges egyéneknél átlagosan kb. 10 l/óra, megközelítőleg 9 órással terminális eliminációs felezési idővel. Az izotóppal jelölt apremilaszt szájon át történő beadását követően a radioaktivitás kb. 58%-át nyerték vissza a vizeletből és 39%-át a székletből, apremilaszt formájában a radioaktív dózis kb. 3%-át nyerték vissza a vizeletből és 7%-át a székletből.

Idősek

Az apremilasztot vizsgálták egészséges fiatal és idős egyéneknél. Az apremilaszt-expozíció idősebb egyéneknél (65-85 évesek) az AUC alapján kb. 13%-kal magasabb, és a c_{max} alapján kb. 6%-kal magasabb, mint fiatal egyéneknél (18-55 évesek). 75 év feletti vizsgálati alanyok esetében korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre klinikai vizsgálatokból. Időseknél nincs szükség dózismódosításra.

Vesekárosodás

Nincs számottevő különbség az apremilaszt farmakokinetikájában az enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő és az egészséges vizsgálati alanyok között (N=8 mindegyik csoportban). Ezek az eredmények alátámasztják, hogy enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (eGFR kevesebb mint 30 ml/perc/1,73 m² vagy CL_{cr} < 30 ml/perc) az apremilaszt adagját napi egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. Nyolc, súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alany, akiknek apremilaszt egyszeri 30 mg-os dózisát adták be, az apremilaszt AUC-értéke körülbelül 89%-kal, c_{max} -értéke pedig 42%-kal nőtt.

Májkárosodás

A közepes vagy súlyos fokú májkárosodás nem befolyásolja az apremilaszt és fő metabolitjának, az M12-nek farmakokinetikáját. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Immuntoxikus, bőrirritáló vagy fototoxikus potenciált nem bizonyítottak.

Termékenység és korai embrionális fejlődés

Egy hím egerekkel végzett fertilitási vizsgálatban az apremilaszt napi 1, 10, 25 és 50 mg/ttkg-os *per os* dózisa nem befolyásolták a hímek fertilitását; a hím fertilitás tekintetében napi 50 mg/ttkg-os adagnál (a klinikai expozíció 3-szorosa) nagyobb volt az az adag, amely mellett még nem figyeltek meg nemkívánatos hatást (no observed adverse effect level – NOAEL).

Egy nőstény egereken, napi 10, 20, 40 és 80 mg/ttkg-os *per os* adagok alkalmazásával végzett kombinált termékenységi és embriofötális fejlődéstudományi vizsgálatban az ösztrusz-ciklus meghosszabbodását és a párzásig eltelt idő növekedését figyelték meg napi 20 mg/ttkg-os és ennél nagyobb adagok mellett. Ennek ellenére minden egér párosodott és a vemhességi ráta változatlan maradt. A nőstény fertilitás tekintetében napi 10 mg/ttkg (a klinikai expozíciónak megfelelő) volt a maximális adag, amely mellett még nem figyeltek meg hatást (NOEL).

Embriofötális fejlődés

Egy nőstény egereken, napi 10, 20, 40 és 80 mg/ttkg-os *per os* adagok alkalmazásával végzett kombinált termékenységi és embriofötális fejlődéstudományi vizsgálatban növekedett az anyaállatok szívének abszolút és/vagy a relatív tömege napi 20, 40 és 80 mg/ttkg-os dózisok mellett. A korai magzatfelszívódások számának növekedését és az elcsontosodott lábtöcsontok számának csökkenését figyelték meg napi 20, 40 és 80 mg/ttkg-os dózisok mellett. Napi 40 és 80 mg/ttkg-os adagok mellett csökkent magzati testtömeget és a koponya supraoccipitalis csontjának elhúzódo csontosodását figyelték meg. Az anyai és a magzati fejlődés tekintetében egereknél a NOEL napi 10 mg/ttkg (a klinikai expozíció 1,3-szerese) volt.

Egy majmokkal végzett embriofötális fejlődéstudományi vizsgálatban napi 20, 50, 200 és 1000 mg/ttkg-os *per os* adagok dóziszfüggő növekedést eredményeztek a prenatális veszteségben (vetélések) napi 50 mg/ttkg-os és annál nagyobb adagok esetén. A prenatális veszteség tekintetében napi 20 mg/ttkg-os adag mellett (a klinikai expozíció 1,4-szerese) nem figyeltek meg a vizsgálati készítmény okozta hatást.

Pre- és posztnatális fejlődés

Egy pre- és posztnatális vizsgálatban apremilasztot adtak szájon át vemhes nőstény egereknek napi 10, 80 és 300 mg/ttkg-os dózisokban a 6. gesztációs naptól a laktáció 20. napjáig. Napi 300 mg/ttkg-os adag mellett az anyai testtömeg és testsúlygyarapodás csökkenését, valamint egy esetben az utódok ellésének nehézsége nyomán bekövetkezett elhullást figyelték meg. Az elléssel kapcsolatos anyai toxicitás fizikai jeleit is megfigyelték egy egér esetében mind a napi 80, mind a 300 mg/ttkg-os dózis mellett. Napi 80 mg/ttkg-os és ennél nagyobb adagok alkalmazása mellett (a klinikai expozíció $\geq 4,0$ -szerese) az utódok megnövekedett peri- és posztnatális elhullását, valamint a laktáció első hetei során az utódok csökkent testtömeget figyelték meg. Az apremilaszt alkalmazásával összefüggésben nem észleltek a vemhesség időtartamára, a gesztációs periódus végén vemhes egerek számára, az ellő egerek számára, vagy a 7. életnapon túl az utódok fejlődésére gyakorolt hatást. A posztnatális időszak első hete során megfigyelt, fejlődésre gyakorolt hatások valószínűleg az apremilaszt utódokra nézve fennálló toxicitásával (az utódok csökkent testtömege és életképessége) és/vagy az anyai gondoskodás hiányával (nagyobb volt annak az incidenciája, hogy az utódok gyomrában nem volt tej) álltak összefüggésben. A fejlődésre gyakorolt összes hatást a posztnatális időszak első hete során figyelték meg. A pre- és posztnatális időszak fennmaradó részében nem figyeltek meg az apremilaszt alkalmazásával összefüggő egyéb hatást, beleértve az ivarézési, viselkedési, párzási, termékenységi és a méhre vonatkozó paramétereket. Az anyai toxicitás és az F1 generáció tekintetében egereknél napi 10 mg/ttkg (a klinikai AUC 1,3-szerese) volt a NOEL értéke.

Karcinogenitási vizsgálatok

Az egerekkel és patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatok során nem észleltek az apremilaszt-kezeléssel összefüggő karcinogenitásra utaló jelet.

Genotoxicitási vizsgálatok

Az apremilaszt nem genotoxikus. Az apremilaszt nem okozott mutációt egy Ames-tesztben, illetve nem okozott kromoszóma-aberrációt humán perifériás vérből származó tenyésztett lymphocytákban, sem metabolikus aktiváció mellett, sem anélkül. Az apremilaszt egy *in vivo* egér micronucleus tesztben napi 2000 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban nem bizonyult klasztogénnek.

Egyéb vizsgálatok

Immuntoxikus, bőrirritáló vagy fototoxikus potenciált nem bizonyítottak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E171)
makrogol (3350)
talkum
vörös vas-oxid (E172)

A 20 mg-os tablettát sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

A 30 mg-os tablettát sárga vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmtabletta (kezdőcsomag)

27 db filmtablettát (4 × 10 mg, 4 × 20 mg, 19 × 30 mg) tartalmazó PVC/ alumínium fólia buborékcsoomagolás.

Otezla 30 mg filmtabletta

14 db filmtablettát tartalmazó PVC/ alumínium fólia buborékcsoomagolás 56 db tablettát vagy 168 db tablettát tartalmazó csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmtabletta (kezdőcsomag)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmtabletta

EU/1/14/981/002 – 56 db tablettát tartalmazó csomagolás

EU/1/14/981/003 – 168 db tablettát tartalmazó csomagolás

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 HETI KEZELÉSI KEZDŐCSOMAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERLEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Otezla 10 mg filmtabletta
Otezla 20 mg filmtabletta
Otezla 30 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg, 20 mg vagy 30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

A 2 hetes kezelésre elegendő csomag 27 filmtablettát tartalmaz:

4 db 10 mg-os filmtabletta
4 db 20 mg-os filmtabletta
19 db 30 mg-os filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

1. hét

2. hét

1. nap – 7. nap

8. nap – 14. nap

Nap szimbólum a reggeli adagolásra

Hold szimbólum az esti adagolásra

A napi adagot lásd a buborékcsoomagoláson.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/981/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (Az adatok közvetlenül a buborékcsoomagolásra ragasztott papíron kerülnek feltüntetésre)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Otezla 10 mg tableta
Otezla 20 mg tableta
Otezla 30 mg tableta

apremilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Celgene

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Otezla 30 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
56 db filmtabletta
168 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/981/002 – 56 db filmtabletta
EU/1/14/981/003 – 168 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Otezla 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Otezla 30 mg tableta
apremilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Celgene

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Otezla 10 mg filmtabletta
Otezla 20 mg filmtabletta
Otezla 30 mg filmtabletta
apremilaszt

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Otezla és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Otezla szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Otezla-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Otezla-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Otezla és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Otezla?

Az Otezla az apremilaszt nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez az úgynevezett foszfodiészteráz-4 gátlók gyógyszercsoportjába tartozik, melyek a gyulladás csökkentésében segítenek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Otezla?

Az Otezla-t felnőttek kezelésére használják az alábbiak fennállása esetén:

- **Pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás (arthritisz pszoriátika) aktív formája** – ha nem alkalmazhat más típusú, az úgynevezett „betegségfolyást módosító reuma elleni gyógyszerek” (DMARD-ok) csoportjába tartozó gyógyszert, vagy ha már kipróbálta ezen gyógyszerek valamelyikét, de nem hatott.
- **Középsúlyos vagy súlyos, krónikus plakkos pikkelysömör (pszoriázis)** – ha nem alkalmazhatja a következő kezelések egyikét sem, vagy ha már kipróbálta ezen kezelések egyikét, de nem hatott:
 - fototerápia – olyan kezelés, melynek során a bőr bizonyos területeit ultraibolya fény hatásának teszik ki;
 - szisztémás kezelés – olyan kezelés, amely nemcsak a test adott területére, hanem a teljes szervezetre hat, mint például a ciklosporin, a metotrexát vagy a pszoralen.

Mi a pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás?

A pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos megbetegedése, amelyhez rendszerint a bőr gyulladásos megbetegedése, pikkelysömör társul.

Mi a plakkos pikkelysömör?

A pikkelysömör a bőr gyulladásos megbetegedése, amely vörös, pikkelyes, megvastagodott, viszkető, fájdalmas foltokat okoz a bőrön, és a fejbőrt, valamint a körmöket is érintheti.

Hogyan hat az Otezla?

A pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás és a pikkelysömör általában az élethosszig tartó betegség, amelyre jelenleg nincs gyógymód. Az Otezla a szervezet gyulladáshoz vezető folyamatokban szerepet játszó egyik enzime, az úgynevezett „foszfodiészteráz-4” aktivitásának csökkentésével fejti ki a hatását. Ezen enzim aktivitásának csökkentésével az Otezla segíthet féken tartani a pikkelysömör okozta ízületi gyulladáshoz és a pikkelysömörhöz társuló gyulladást, mérsékelve ezzel a betegség okozta jeleket és tüneteket.

Pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladásban az Otezla-kezelés javítja a duzzadt és fájdalmas ízületek állapotát, és javíthatja az általános mozgásképességet.

Pikkelysömörben az Otezla-kezelés a pikkelysömör okozta bőrplakkok csökkenését és a betegség okozta egyéb jelek és tünetek mérséklődését idézi elő.

Az Otezláról azt is kimutatták, hogy javítja a pikkelysömörben vagy pikkelysömör okozta ízületi gyulladásban szenvedő betegek életminőségét. Ez azt jelenti, hogy betegsége valószínűleg kisebb hatást fog gyakorolni napi tevékenységeire, kapcsolataira és egyéb tényezőkre, mint korábban.

2. Tudnivalók az Otezla szedése előtt

Ne szedje az Otezla-t:

- ha allergiás az apremilasztra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Otezla szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tünetek, amelyekre figyelnie kell

Amennyiben kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy az Ön testtömege alacsonyabb a normálisnál, és Ön akaratlan testtömegcsökkenést figyel meg az Otezla-kezelés során, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Ha súlyos veseproblémái vannak, akkor az Otezla ajánlott adagja **napi egyszer 30 mg (reggeli adag)**. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogyan emelje az adagját, amikor először elkezdi szedni az Otezla-t.

Mielőtt megkezdene az Otezla-kezelést, tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyosbodó depresszió tüneteit észleli, akár öngyilkossági gondolatokkal vagy öngyilkos magatartással, különösen abban az esetben, ha más gyógyszert is szed, mert némelyik gyógyszer növelheti ezen mellékhatások előfordulásának valószínűségét. Önnek vagy gondozójának azonnal szólnia kell a kezelőorvosnak, ha változást észlelnek az Ön viselkedésében vagy hangulatában, vagy ha bármilyen öngyilkossági gondolat merül fel Önben. Álmatlanságot vagy lehangoltságot is tapasztalhat.

Ha súlyos hasmenést, hányingert vagy hányást tapasztal, beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

Az Otezla alkalmazását gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták, ezért alkalmazása 17 éves és annál fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Otezla

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható készítmények és gyógynövénykészítmények is. Erre azért van szükség, mert az Otezla befolyásolhatja más gyógyszerek hatásmódját. Ez fordítva is igaz, vagyis egyéb gyógyszerek befolyásolhatják az Otezla hatásmódját.

Különösen fontos, hogy az Otezla szedése előtt szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- rifampicin – a gümőkór (tuberkulózis) kezelésére alkalmazott antibiotikum;
- fenitoin, fenobarbitál és karbamazepin – görcsrohamok vagy epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- közönséges orbáncfű – enyhe szorongásra és depresszióra alkalmazott növényi gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A terhesség alatti alkalmazás vonatkozásában kevés információ áll rendelkezésre az Otezla hatásairól. A gyógyszer szedése alatt nem szabad teherbe esnie, és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Otezla-kezelés alatt. Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Szoptatás alatt ne alkalmazza az Otezla-t.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Otezla nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Otezla laktózt tartalmaz

Az Otezla laktózt (egy fajta cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Otezla-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni?

- Amikor először elkezdi szedni az Otezla-t, kapni fog egy „kezelési kezdőcsomagot”, amely az alábbi táblázatban felsorolt összes adagot tartalmazza.
- A „kezelési kezdőcsomag” egyértelműen fel van címkézve, hogy Ön biztosan a megfelelő tablettát vegye be, a megfelelő időben.
- A kezelése kisebb adaggal fog kezdődni, és fokozatosan emelkedni fog a kezelés első 6 napja során.
- A „kezelési kezdőcsomag” további 8 napra elegendő tablettát is tartalmazni fog az ajánlott dózisban (a 7. naptól a 14. napig).
- A dózisemelési fázis befejeződése után az Otezla ajánlott adagja napi kétszer 30 mg – egy 30 mg-os adag reggel, és egy 30 mg-os adag este, körülbelül 12 órás eltéréssel, étkezés közben vagy étkezéskor kívül.
- Ez összességében 60 mg-os napi adagot jelent. Ön a 6. nap végére fogja elérni ezt az ajánlott adagot.
- Miután elérte az ajánlott adagot, a kezelőorvosa által felírt doboz már csak a 30 mg-os hatáserősségű tablettát fogja tartalmazni. A fokozatos dózisemelési szakaszra csak egyszer van szükség, még akkor is, ha újrakezdi a kezelést.

Nap	Reggeli adag	Esti adag	Teljes napi adag
1. nap	10 mg (rózsaszín)	Ne vegyen be további adagot.	10 mg
2. nap	10 mg (rózsaszín)	10 mg (rózsaszín)	20 mg
3. nap	10 mg (rózsaszín)	20 mg (barna)	30 mg
4. nap	20 mg (barna)	20 mg (barna)	40 mg
5. nap	20 mg (barna)	30 mg (bézs színű)	50 mg
A 6. naptól	30 mg (bézs színű)	30 mg (bézs színű)	60 mg

Súlyos veseproblémákban szenvedő betegek

Amennyiben súlyos veseproblémái vannak, akkor az Otezla ajánlott adagja **napi egyszer 30 mg (reggeli adag)**. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogyan emelje az adagját, amikor elkezdi szedni az Otezla-t.

Hogyan és mikor kell bevenni az Otezla-t?

- Az Otezla-t szájon át kell bevenni.
- A tablettát egészben, lehetőleg vízzel kell lenyelni.
- A tablettát bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.
- Az Otezla-t minden nap nagyjából ugyanabban az időben vegye be, egy tablettát reggel, és egy tablettát este.

Amennyiben az állapota hat havi kezelés után nem javul, beszéljen kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Otezla-t vett be

Ha az előírtnál több Otezla-t vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Otezla-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adag Otezla-t, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő adag bevitelének ideje, egyszerűen hagyja ki a kimaradt adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Otezla szedését

- Az Otezla szedését addig kell folytatnia, amíg kezelőorvosa a gyógyszerszedés abbahagyására nem kéri.
- Ne hagyja abba az Otezla szedését anélkül, hogy ezt előtte kezelőorvosával megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Beszámoltak arról, hogy néhány, nem gyakori esetben öngyilkossági gondolatok vagy cselekedetek jelentkeztek a betegeknél, beleértve a befejezett öngyilkosságot is. Kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha depressziós érzései, öngyilkossági gondolatai vagy cselekedetei vannak. Álmatlanságot (gyakori) vagy lehangoltságot (gyakori) is észlelhet.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés;

- hányinger.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- köhögés;
- hátfájás;
- hányás;
- fáradtságérzés;
- gyomorfájás;
- étvágytalanság;
- gyakori székletürítés;
- álmatlanság (inszomnia);
- emésztési zavar vagy gyomorégés;
- fejfájás, migrén vagy tenziós fejfájás;
- felső légúti fertőzések, például megfázás, orrfolyás, orrmelléküreg-fertőzés;
- a tüdő hörgőinek gyulladása és duzzanata (bronhitisz);
- közösleges meghűlés (nazofaringitisz);
- depresszió.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- kiütés;
- csalánkiütés (urtikária);
- fogyás;
- allergiás reakció;
- bél- vagy gyomorvérzés;
- öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos allergiás reakció (tünetei lehetnek az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, vagy a torok duzzanata, amely nehézlégzéshez vagy nyelési nehézséghez vezethet).

Ha Ön már elmúlt 65 éves, akkor az Ön esetében magasabb lehet a súlyos hasmenés, a hányinger és a hányás kockázata.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Otezla-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson vagy a buboréksomagolásra ragasztott papíron vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- Ne szedje az Otezla-t, ha a gyógyszer csomagolásának sérülését vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Otezla?

- A készítmény hatóanyaga az aprelimaszt.
- Otezla 10 mg filmtabletta: 10 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.
- Otezla 20 mg filmtabletta: 20 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.
- Otezla 30 mg filmtabletta: 30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

- A tablettamag egyéb összetevői a mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.
- A filmbevonat poli(vinil-alkohol)-t, titán-dioxidot (E171), makrogolt (3350), talkumot, vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz.
- A 20 mg-os tablettát sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.
- A 30 mg-os tablettát sárga vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen az Otezla külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Otezla 10 mg filmtabletta rózsaszín, rombusz alakú filmtabletta, amely egyik oldalán bevésített „APR”, másik oldalán „10” jelzéssel van ellátva.

Az Otezla 20 mg filmtabletta barna, rombusz alakú filmtabletta, amely egyik oldalán bevésített „APR”, másik oldalán „20” jelzéssel van ellátva.

Az Otezla 30 mg filmtabletta bézs színű, rombusz alakú filmtabletta, amely egyik oldalán bevésített „APR”, másik oldalán „30” jelzéssel van ellátva.

Kiszerezések

- A kezelési kezdőcsomag hajtogatott levéltárca alakú, amely 27 filmtablettát tartalmaz: 4 db 10 mg-os tablettát, 4 db 20 mg-os tablettát és 19 db 30 mg-os tablettát.
- Az egy hónapos standard csomag 56 db 30 mg-os filmtablettát tartalmaz.
- A három hónapos standard csomag 168 db 30 mg-os filmtablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

Gyártó

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.