

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Otezla 10 mg filmuhúðaðar töflur

Otezla 20 mg filmuhúðaðar töflur

Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Otezla 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af apremilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 57 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Otezla 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af apremilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 114 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 171 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Otezla 10 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, tígullaga 10 mg filmuhúðuð tafla, 8 mm að lengd með áletruninni „APR“ á annarri hliðinni og „10“ á hinn hliðinni.

Otezla 20 mg filmuhúðaðar töflur

Brún, tígullaga 20 mg filmuhúðuð tafla, 10 mm að lengd með áletruninni „APR“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplituð, tígullaga 30 mg filmuhúðuð tafla, 12 mm að lengd með áletruninni „APR“ á annarri hliðinni og „30“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sóraliðagigt

Otezla, eitt sér eða í samsettri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)), er ætlað til meðferðar á virkri sóraliðagigt (active psoriatic arthritis (PsA)) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum eða hafa ekki þolað fyrri meðferð með þeim (sjá kafla 5.1).

Sóri

Otezla er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum langvinnnum skellusóra hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki sýnt svörun við, hafa frábendingu gegn, eða þola ekki aðra altæka meðferð, þ.m.t. með cýklósporíni, metótrexati eða meðferð með psoraleni og útfjólubláum A-geislum (psoralen and ultraviolet-A light (PUVA)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphafsméðferð með Otezla skal vera í höndum sérfræðinga með reynslu af greiningu og meðferð sóra eða sóraliðagigtar.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af apremilasti er 30 mg sem tekinn er inn tvisvar á sólarhring með um það bil 12 klukkustunda millibili (að morgni og að kvöldi), án tillits til matar. Títtra þarf skammtinn í upphafi meðferðar samkvæmt áætlun eins og sýnt er hér á eftir í töflu 1. Ekki er þörf á endurtítrun eftir upphaflega títrun.

Tafla 1: Áætlun fyrir títrun skammta

Dagur 1	Dagur 2		Dagur 3		Dagur 4		Dagur 5		Dagur 6 og eftir það	
Fyrir hádegi (f.h.)	f.h.	Eftir hádegi (e.h.)	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ef sjúklingar gleyma skammti skal taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ef farið er að líða að næsta skammti skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Meðan á grundvallarrannsóknnum stóð kom mesti batinn fram á fyrstu 24 vikum meðferðar. Ef sjúklingur sýnir engin merki um ávinning af meðferðinni eftir 24 vikur skal endurskoða meðferðina. Meta skal svörun sjúklingsins við meðferð með reglulegu millibili.

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín. áætlað samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnunni) skal minnka skammtinn af apremilasti niður í 30 mg einu sinni á sólarhring. Við upphaflega títrun hjá þessum hópi er mælt með því að títtra apremilast með því að nota eingöngu skammta f.h. skv. áætluninni í töflu 1 og sleppa skömmtunum e.h. (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun apremilasts hjá börnum á aldrinum 0 til 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Otezla er til inntöku. Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar heilar og þær má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Niðurgangur, ógleði og uppköst

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá verulegum niðurgangi, ógleði og uppköstum í tengslum við notkun apremilasts. Flest tilvikin komu fram á fyrstu viku meðferðar. Í sumum tilfellum voru sjúklingar lagðir inn á sjúkrahús. Sjúklingar 65 ára og eldri kunna að vera í aukinni hættu á fylgikvillum. Hugsanlega þarf að hætta meðferð með apremilasti ef sjúklingar fá verulegan niðurgang, ógleði eða uppköst.

Geðræn vandamál

Apremilast tengist aukinni hættu á geðrænum vandamálum eins og svefnleysi og þunglyndi. Eftir að lyfið kom á markað hafa komið fram tilvik um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshægðun, þ.m.t. sjálfsvíg, hjá sjúklingum með eða án sögu um þunglyndi (sjá kafla 4.8). Meta skal vandlega áhættur og ávinning þess að hefja eða halda áfram meðferð með apremilasti ef sjúklingar greina frá fyrri eða núverandi einkennum geðrænna vandamála, en einnig ef ætlunin er að nota lyf sem líkleg eru til að valda geðrænum aukaverkunum, samhliða apremilasti. Gefa skal sjúklingum og umönnunaraðilum fyrirmæli um að þeir tilkynni ávísanda lyfsins um allar breytingar á hegðun eða skapi og um allar sjálfsvígshugsanir. Ef sjúklingar finna fyrir nýjum eða versnandi geðrænum einkennum eða ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraun er staðfest, er ráðlagt að hætta meðferð með apremilasti.

Verulega skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi skal minnka skammtinn af Otezla í 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Of léttir sjúklingar

Ef sjúklingar eru of léttir í upphafi meðferðar skal hafa reglulegt eftirlit með líkamspýngd þeirra. Ef klínískt mikilvægt þyngdartap af óþekktum ástæðum á sér stað skal lækni meta sjúklingana og íhuga hvort hætta beri meðferðinni.

Laktósainnihald

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf öflugra cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) ensímhvata, rífampisíns, leiddi til minnkunar á altækri útsetningu fyrir apremilasti en það getur dregið úr verkun apremilasts. Því er ekki mælt með notkun öflugra CYP3A4 ensímhvata (t.d. rífampisíns, fenóbarbitals, karbamasepíns, fenýtóíns og jóhannesarjurtar (St. John's Wort)) samhliða apremilasti. Samhliða notkun apremilasts og endurtekinnna skammta af rífampisíni leiddi til minnkunar á flatarmáli undir blóðþéttiferli apremilasts (area-under-the-concentration time curve (AUC)) um u.þ.b. 72% og hámarksþéttni í sermi (C_{max}) um u.þ.b. 43%. Gjöf apremilasts samhliða öflugum CYP3A4 hvötum (t.d. rífampisíni) dregur úr útsetningu fyrir apremilasti og getur dregið úr klínískri svörun.

Í klínískum rannsóknum hefur apremilast verið gefið samhliða útvortis meðferð (þar með talið barksterum, koltjöruhársápu og lyfjum fyrir hársvörð sem innihalda salicílsýru) og UVB ljósmeðferð.

Engin klínískt mikilvæg milliverkun átti sér stað milli ketókónasóls og apremilasts. Apremilast má gefa samhliða öflugum CYP3A4 hemli svo sem ketókónasóli.

Engin lyfjahvarfafræðileg milliverkun átti sér stað milli apremilasts og metótrexats hjá sjúklingum með sóralíðagigt. Apremilast má gefa samhliða metótrexati.

Engin lyfjahvarfafræðileg milliverkun átti sér stað milli apremilasts og getnaðarvarnartafna sem innihalda etínýlestradíól og norgestimát. Apremilast má gefa samhliða getnaðarvarnartöflum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Útiloka verður þungun áður en hægt er að hefja meðferð. Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun apremilasts á meðgöngu.

Ekki má nota apremilast á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Áhrif apremilasts á meðgöngu voru m.a. fósturvísis-/fósturlát hjá músum og öpum, og minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun hjá músum við skammta sem eru stærri en sá hámarksskammtur sem mælt er með fyrir menn eins og stendur. Engin slík áhrif komu fram þegar útsetning hjá dýrum var 1,3-föld klínísk útsetning (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Apremilast greindist í mjólk hjá mjólkandi músum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort apremilast, eða umbrotsefni þess, skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbarn sem er á brjósti og því skal ekki nota apremilast meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum, á músum, komu engar aukaverkanir á frjósemi fram hjá karlkyns músum við útsetningu sem samsvarar 3-faldri klínískri útsetningu, og hjá kvenkyns músum við útsetningu sem samsvarar 1-faldri klínískri útsetningu. Sjá forklínískar upplýsingar um frjósemi í kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Apremilast hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um fyrir apremilast eru áhrif á meltingarfæri, þ.m.t. niðurgangur (15,7%) og ógleði (13,9%). Þessar aukaverkanir á meltingarveg eru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika, en 0,3% niðurgangs og 0,3% ógleði voru skráðar sem verulegar. Þessar aukaverkanir eiga sér yfirleitt stað á fyrstu 2 vikum meðferðarinnar og ganga yfirleitt til baka innan 4 vikna. Aðrar aukaverkanir sem algengast var að væru skráðar eru sýkingar í efri öndunarvegum (8,4%), höfuðverkur (7,9%) og spennuhöfuðverkur (7,2%). Á heildina litið eru flestar aukaverkanir taldar vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt á fyrstu 16 vikum meðferðar eru niðurgangur (1,7%) og ógleði (1,5%) (tíðni er byggð á III. stigs klínískum rannsóknum).

Ofnæmisviðbrögð sjást sjaldan (sjá kafla 4.3).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apremilasti eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni allra aukaverkana. Innan flokkunar eftir líffærum og hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar voru skilgreindar samkvæmt upplýsingum úr áætluninni fyrir klíniska þróun apremilasts og reynslu eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkana er sú sem skráð var í apremilast örmum III. stigs klínísku rannsókna fjögurra á sóraliðagigt (n=1945) eða III. stigs rannsókna tveggja á sóra (n=1184) (hæsta tíðni úr samanlögðum niðurstöðum annarrar hvorrar rannsóknarinnar er sett fram í töflu 2).

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Samantekt á aukaverkunum þegar um er að ræða sóraliðagigt (PsA) og/eða sóra (PSOR)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Berkjubólga
		Sýking í efri öndunarvegi
		Nefkoksbólga*
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst*
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi Þunglyndi
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun
Taugakerfi	Algengar	Mígreni*
		Spennuhöfuðverkur*
		Höfuðverkur*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur* Ógleði*
	Algengar	Uppköst*
		Meltingartruflanir
		Tíðar hægðir
		Verkir í efri hluta kviðarhols*
		Bakflæðissjúkdómur í vélinda
	Sjaldgæfar	Blæðing í meltingarvegi
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot Ofsakláði
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Bakverkir*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Þyngdartap

*Að minnsta kosti ein af þessum aukaverkunum var skráð sem alvarleg

Lýsing á völdum aukaverkunum

Geðræn vandamál

Í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað hefur verið tilkynnt um sjaldgæf tilvik sjálfsvígshugsana og -högðunar, en greint var frá sjálfsvígi eftir markaðssetningu. Gefa skal sjúklingum og umönnunaraðilum fyrirmæli um að þeir tilkynni ávísanda lyfsins um allar sjálfsvígshugsanir (sjá kafla 4.4).

Þyngdartap

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar vigtaðir reglulega. Þyngdartap hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apremilasti í allt að 52 vikur var að meðaltali 1,99 kg. Þyngdartap var á bilinu 5-10% hjá

alls 14,3% þeirra sjúklinga sem fengu apremilast, en 5,7% sjúklinganna sem fengu apremilast léttust um meira en 10%. Enginn þessara sjúklinga hafði augljósar klínískar afleiðingar af völdum þyngdartapsins. Alls 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með apremilasti hættu á meðferðinni vegna aukaverkunarinnar þyngdartaps.

Sjá viðbótarvarnaðarorð í kafla 4.4. fyrir sjúklinga sem eru of léttir við upphaf meðferðar.

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Reynsla eftir markaðssetningu hefur leitt í ljós að aldraðir sjúklingar, ≥ 65 ára, eru hugsanlega í aukinni hættu á að fá aukaverkanir sem lýsa sér sem verulegur niðurgangur, ógleði og uppköst (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Öryggi notkunar apremilasts var ekki metið hjá sjúklingum með sóraliðagigt eða sóra sem höfðu skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínísku rannókunum á sóraliðagigt og sóra var öryggi notkunar lyfsins hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi sambærilegt og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Öryggi notkunar apremilasts var ekki metið í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðagigt eða sóra sem höfðu miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Apremilast var rannsakað hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 100 mg hámarksskammt á sólarhring (gefin voru 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) í 4,5 sólarhringa án merkja um skammtatakmarkandi eiturverkanir. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með því að hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi meðferð við einkennum. Ef ofskömmun á sér stað er meðferð við einkennum ásamt stuðningsmeðferð ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA32

Verkunarháttur

Apremilast, fosfódíesterasa 4 (PDE4) hemill til inntöku, er smásameind sem verkar innan frumna til að tempra net bólguhvetjandi og bólguhemjandi miðla. PDE4 er hringlaga adenósíneinfosfat (cAMP)-sértækur fosfódíesterasi (PDE) og ráðandi fosfódíesterasinn í bólgufrumum. Hömlun PDE4 hækkar cAMP þéttni innan frumna, sem síðan minnkar (down-regulates) bólgusvörun með því að tempra tjáningu TNF- α , IL-23, IL-17 og annarra bólguhvetjandi cýtókína. Hringlaga AMP temprar einnig þéttni bólguhamlandi cýtókína svo sem IL-10. Þessir hvetjandi og hamlandi bólgumiðlar eru taldir eiga þátt í sóraliðagigt og sóra.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðagigt varð marktæk temprun en ekki fullkomin hömlun á plasmapróteinunum IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 og TNF- α , af völdum apremilasts. Eftir 40 vikna meðferð með apremilasti, varð lækkun á þéttni plasmapróteinanna IL-17 og IL-23, og hækkun á IL-10. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sóra, dró apremilast úr þykkt húðþekju skemmdrar húðar, íferð bólgufrumna og tjáningu bólguhvetjandi gena, þar með talið gena fyrir örvanlegan nituroxíð syntasa (inducible nitric oxide synthase (iNOS)), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 og IL-8.

Apremilast gefið í skömmtum allt að 50 mg tvisvar á sólarhring lengdi ekki QT-bilið hjá heilbrigðum einstaklingum.

Verkun og öryggi

Sóraliðagigt

Öryggi og verkun apremilasts voru metin í þremur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) sem voru svipaðar að hönnun, hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt (þroti í ≥ 3 liðum og eymsli í ≥ 3 liðum) þrátt fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi smásameindagigtarlyfjum eða sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum (biologic DMARDs). Alls var 1493 sjúklingum slembiraðað og fengu þeir ýmist meðferð með lyfleysu, 20 mg af apremilasti eða 30 mg af apremilasti til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring.

Sjúklingar í þessum rannsóknum höfðu verið greindir með sóraliðagigt sem hafði varað í að minnsta kosti 6 mánuði. Í rannsókn PALACE 3 var einn skilgreindur sórablettur (að minnsta kosti 2 cm í þvermál) einnig skilyrði. Apremilast var notað eitt sér (34,8%) eða í samsettri meðferð með jöfnum skömmtum af smásameinda DMARDs (65,2%). Sjúklingarnir fengu apremilast í samsettri meðferð með einu eða fleiri af eftirfarandi lyfjum: metótrexati (MTX, ≤ 25 mg/viku, 54,5%), súlfasalasíni (SSZ, ≤ 2 g/sólarhring, 9,0%) og leflúnómíði (LEF; ≤ 20 mg/sólarhring, 7,4%). Samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum, þ.m.t. TNF hemlum, var ekki leyfð. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknirnar þrjár samkvæmt þeirri undirtegund af sóraliðagigt sem þeir voru með, þ.m.t. samhverfa fjölliðagigt (62,0%), ósamhverfa fáliðagigt (26,9%), liðagigt í fjarlægum kjúkuliðum (distal interphalangeal (DIP)), liðagigt (6,2%), afmyndandi liðagigt (2,7%), og ráðandi hryggliðabólgu (2,1%). Sjúklingar sem þegar höfðu festumein (63%) eða fingurbólgu (42%) voru teknir inn. Alls höfðu 76,4% sjúklinga einungis fengið meðferð með smásameinda DMARDs áður og 22,4% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum, þ.m.t. 7,8% sem svöruðu ekki fyrir meðferð með sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfi. Miðgildi tímalengdar sóraliðagigtar var 5 ár.

Samkvæmt hönnun rannsóknarinnar var skilgreiningin sú að sjúklingar sem ekki höfðu náð a.m.k. 20% bata á eymslum og þrota í liðum eftir 16 vikur sýndu ekki svörun við meðferðinni. Sjúklingar sem fengu lyfleysu og svöruðu ekki meðferð var slembiraðað blint 1:1 til að fá annaðhvort 20 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring eða 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Í 24. viku var öllum sjúklingum sem eftir voru af þeim sem fengu lyfleysu skipt yfir á annaðhvort 20 mg eða 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Eftir 52 vikna meðferð gátu sjúklingar haldið áfram að fá 20 mg eða 30 mg af apremilasti í framlengdu opnu langtímarannsóknunum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 í heildar meðferðartíma sem var allt að 5 ár (260 vikur).

Aðalendapunkturinn var hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology (ACR)) í 16. viku.

Meðferð með apremilasti leiddi til marktæks árangurs m.t.t. einkenna sóraliðagigtar, eins og þau eru metin samkvæmt ACR 20 skilyrðum fyrir svörun samanborið við lyfleysu í 16. viku. Hlutfall sjúklinga með ACR 20/50/70 (svörun í rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3, og samanlögð gögn úr rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) fyrir 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring í 16. viku, eru sett fram í töflu 3. ACR 20/50/70 svörun var enn til staðar í 24. viku.

Meðal sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað á meðferð með 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, hélst ACR 20/50/70 svörunartíðni út 52. viku í samanlögðu rannsóknunum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (mynd 1).

Tafla 3. Hlutfall sjúklinga með ACR svörun í rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og samanlögðum rannsóknum í 16. viku

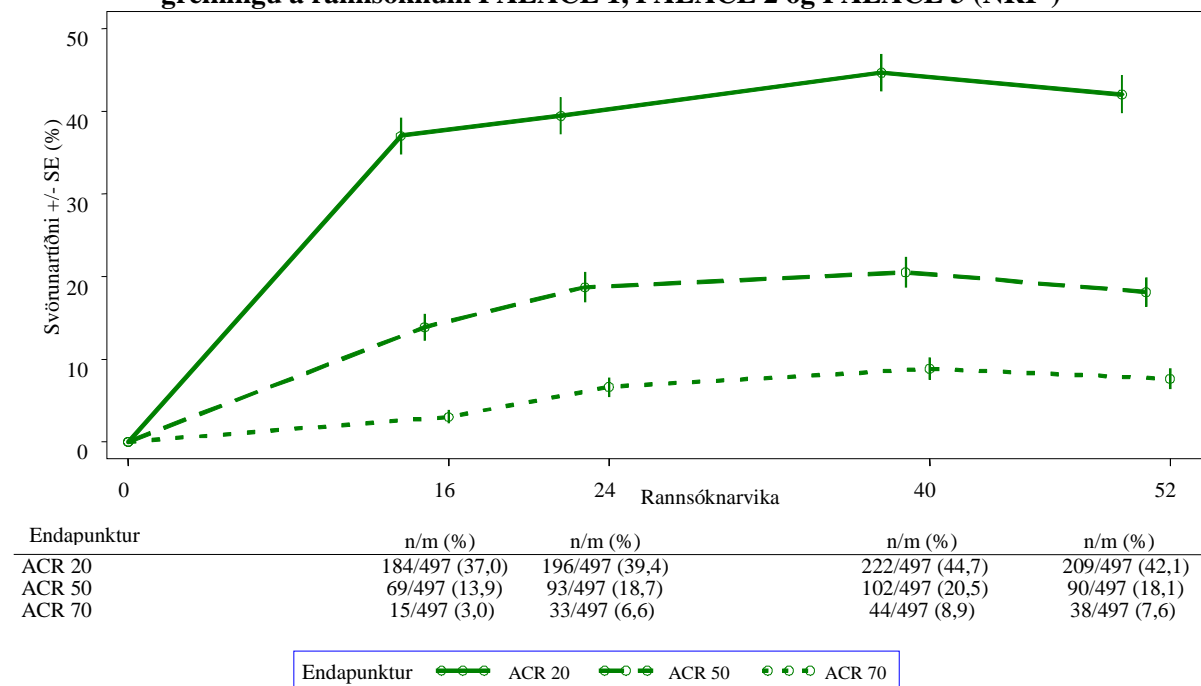
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMANLAGT	
	Lyfleysa +/- DMARDs N=168	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N=168	Lyfleysa +/- DMARDs N=159	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N=162	Lyfleysa +/- DMARDs N=169	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N=167	Lyfleysa +/- DMARDs N=496	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N=497
ACR 20 ^a								
Vika 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Vika 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Vika 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 fyrir apremilast samanborið við lyfleysu.

**p ≤ 0,001 fyrir apremilast samanborið við lyfleysu.

^aN er fjöldi sjúklinga sem fengu meðferð samkvæmt slembiröðun.

Mynd 1 Hlutfall þeirra sem svöruðu með ACR 20/50/70 á 52 vikna tímabili í samanlagðri greiningu á rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Útreiknaður fjöldi þeirra sem ekki sýna svörun (None Responder Imputation). Einstaklingar sem hættu snemma, fyrir tímupunktinn, og einstaklingar sem ekki voru til nægilegar upplýsingar um til að ákvarða svörun á viðkomandi tímupunkti eru taldir með þeim sem ekki sýna svörun.

Meðal 497 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, voru 375 (75%) sjúklingar enn á þessari meðferð í 52. viku. Hjá þessum sjúklingum var ACR 20/50/70 svörun í 52. viku 57%, 25% og 11%, talið upp í sömu röð. Meðal 497 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, héldu 375 sjúklingar

(75%) áfram í framlengdu langtímarannsóknirnar og af þeim var 221 sjúklingur (59%) ennþá á þessari meðferð í 260. viku. ACR svörun hélst í framlengdu opnu langtímarannsóknunum í allt að 5 ár.

Svörun hjá hópnum sem fékk meðferð með apremilasti var svipuð hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með DMARDs, þ.m.t. metótrexati, og þeim sem ekki fengu slíka samhliða meðferð. Hjá sjúklingum sem höfðu fengið fyrri meðferð með DMARDs eða líftæknilyfjum og fengu apremilast var ACR 20 svörun í 16. viku meiri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

ACR svörun við apremilasti var svipuð hjá sjúklingum með mismunandi undirtegundir sóraliðagigtar, þ.m.t. liðagigt í fjarlægum kjúkuliðum. Fjöldi sjúklinga með undirtegundirnar afmyndandi liðagigt og ráðandi hryggliðabólgu var of lítill til þess að hægt væri að gera marktækt mat á grundvelli hans.

Í PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 var bati skv. mælikvarða á virkni sjúkdóms (Disease Activity Scale (DAS)) 28 C-virku próteini (C-reactive protein (CRP)) og skv. hlutfalli sjúklinga sem náðu aðlöguðum viðmiðum svörunar sóraliðagigtar (PsA response criteria (PsARC) meiri hjá apremilasthópnum en þeim sem fengu lyfleysu, eftir 16 vikur (tölulegt p-gildi $p \leq 0,0004$, $p \leq 0,0017$, í hvoru tilviki fyrir sig). Þessi bati var enn til staðar eftir 24 vikur. Meðal sjúklinga sem voru áfram á apremilast meðferðinni sem þeim var slembiræðað á í upphafi rannsóknar, héldust DAS28(CRP) gildi og PsARC svörun út viku 52.

Í viku 16 og 24 sáust framfarir skv. breytum fyrir virkni í útlimum sem einkenna sóraliðagigt (t.d. fjöldi þrútinna liða, fjöldi sársaukafullra/aumra liða, fingurbólga og festumein) og sórahúðblettum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apremilasti. Meðal sjúklinga sem voru áfram á þeirri apremilast meðferð sem þeir fengu skv. slembiröðun í upphafi rannsóknar, hélst þessi bati út viku 52. Klínísk svörun hélst samkvæmt sömu breytum fyrir virkni í útlimum og sórahúðblettum í opnu framlengdu rannsóknunum í allt að 5 ár á meðferð.

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Sjúklingar sem fengu meðferð með apremilasti sýndu tölfræðilega marktækar framfarir m.t.t. líkamlegrar færni sem var metin samkvæmt breytingu á mælikvarða á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)) frá upphafsgildi, samanborið við lyfleysu eftir 16 vikur í PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og í rannsóknunum samanlögðum. Framfarir skv. HAQ-DI gildum voru enn til staðar í viku 24.

Meðal sjúklinga sem upphaflega fengu 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring skv. slembiröðun, var breytingin á HAQ-DI gildi í viku 52 frá upphafsgildi $-0,333$ hjá hópnum sem fékk 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, í samanlagðri greiningu á opna fasanum í PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 rannsóknunum.

Í rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 var sýnt fram á marktækar framfarir m.t.t. heilsutengdra lífsgæða, eins og þau eru mæld skv. breytingum frá upphafsgildum á þeim hluta könnunar á heilsufari sem metur líkamlega færni (Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2)), og gildum á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-fatigue)) hjá sjúklingum á meðferð með apremilasti samanborið við lyfleysu í viku 16 og viku 24. Hjá sjúklingum sem voru áfram á þeirri apremilast meðferð sem þeir fengu skv. slembiröðun í upphafi rannsóknar voru þessar framfarir m.t.t. líkamlegrar færni og FACIT-þreytu enn til staðar í viku 52.

Framfarir í líkamlegri færni sem voru metnar samkvæmt gildum HAQ-DI og SF36v2PF (physical functioning (PF)) og FACIT-þreytu héldust í opnu framlengdu rannsóknunum í allt að 5 ár á meðferð.

Sóri

Öryggi og verkun apremilasts var metin í tveimur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknum ESTEEM 1 og ESTEEM 2) sem alls tóku til 1257 sjúklinga. Sjúklingarnir voru með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra sem náði yfir $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði, hafði gildi á mælikvarða á útbreiðslu og alvarleika sóra (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)) ≥ 12 og gildi skv. heildarmati læknis á ákveðnum tímapunkti (static Physician

Global Assessment (sPGA)) ≥ 3 (miðlungsmikill eða verulegur) og komu jafnframt til greina fyrir ljósameðferð eða altæka meðferð.

Þessar rannsóknir voru svipaðar að uppbyggingu fyrstu 32 vikurnar. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað 2:1 og fengu þeir 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring eða lyfleysu í 16 vikur (samanburðarfasa með lyfleysu) og frá 16. til 32. viku fengu allir sjúklingar 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring (viðhaldsfasa). Meðan á fasanum þegar meðferð er hætt á slembiraðaðan hátt (Randomized Treatment Withdrawal Phase) stóð (vika 32-52) var sjúklingum sem fengu apremilast skv. slembiröðun í upphafi og náðu að minnsta kosti 75% lækkun á PASI gildi sínu (PASI-75) (ESTEEM 1) eða 50% lækkun á PASI gildi (PASI-50) (ESTEEM 2), slembiraðað í viku 32 og fengu þá annaðhvort lyfleysu eða 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Sjúklingar sem var slembiraðað yfir á lyfleysu og misstu PASI-75 svörun (ESTEEM 1) eða höfðu misst 50% af PASI batanum í viku 32 samanborið við upphafsgildi (ESTEEM 2) fengu meðferð að nýju með 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Sjúklingar sem ekki náðu tilætlaðri PASI svörun í viku 32, eða var upphaflega slembiraðað á lyfleysu, voru áfram á apremilasti fram í viku 52. Notkun vægra barkstera til úrvortis notkunar á andlit, undir handarkrika og í nára, koltjöruhársápu og/eða salisýlsýrulyfja fyrir hársvörð var leyfð meðan á rannsókninni stóð. Auk þess var einstaklingum sem ekki náðu PASI-75 svörun í ESTEEM 1, eða PASI-50 svörun í ESTEEM 2, leyft að nota útvortis meðferð við sóra og/eða ljósameðferð til viðbótar við meðferðina með 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Eftir 52 vikna meðferð gátu sjúklingarnir haldið áfram að fá 30 mg af apremilasti í framlengdu opnu langtímarannsóknunum ESTEEM 1 og ESTEEM 2 í heildarmeðferðartíma sem var allt að 5 ár (260 vikur).

Í báðum rannsóknunum var aðalendapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem náði PASI-75 í viku 16. Helsti aukaendapunkturinn var það hlutfall sjúklinga sem náði sPGA gildi „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1) í viku 16.

PASI-gildi í upphafi var að meðaltali 19,07 (miðgildi 16,80) og hlutfall sjúklinga með sPGA-gildi 3 (miðlungsmikill) og 4 (verulegur) í upphafi var 70% og 29,8 %, í hvoru tilviki fyrir sig og var hlutfall þess líkamsyfirborðs sem um var að ræða í upphafi að meðaltali 25,19% (miðgildi 21,0%). Um það bil 30% allra sjúklinga höfðu fengið fyrri ljósameðferð og 54% höfðu fengið fyrri hefðbundna altæka og/eða meðferð með líftæknilýfi (biological therapy) til meðferðar við sóra (þ.m.t. þegar meðferð bar ekki árangur), þar af höfðu 37% fengið fyrri hefðbundna altæka meðferð og 30% fyrri meðferð með líftæknilýfi. Um það bil þriðjungur sjúklinga hafði ekki fengið fyrri ljósameðferð, hefðbundna altæka meðferð eða meðferð með líftæknilýfi. Alls höfðu 18% sjúklinga sögu um sóraliðagigt.

Í töflu 4 hér á eftir má sjá það hlutfall sjúklinga sem náði PASI-50, -75 og -90 svörun og sPGA-gildi „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1). Meðferð með apremilasti leiddi til marktæks bata á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra eins og sjá má af hlutfalli sjúklinga með PASI-75 svörun í viku 16, samanborið við lyfleysu. Klínískur bati mældur skv. sPGA, PASI-50 og PASI-90 svörun kom einnig fram í viku 16. Auk þess kom fram ávinningur af meðferð með apremilasti m.t.t. fleiri birtingarmyndna sóra, þ.m.t. kláða, sjúkdóms í nöglum, sjúkdóms í hársverði og lífsgæðum.

Tafla 4. Klínísk svörun í viku 16 í rannsóknum ESTEEM 1 og ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Lyfleysa	30 mg tvisvar á sólarhring APR*	Lyfleysa	30 mg tvisvar á sólarhring APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d fyrir „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, 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)
Prósntubreyting á BSA^e (%) meðaltal±staðalfrávik	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Breyting á kláða VAS^f (mm), meðaltal±staðalfrávik	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ±35,46
Breyting á DLQI^g, meðaltal±staðalfrávik	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Breyting á SF-36 MCS^h, meðaltal±staðalfrávik	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ±10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 fyrir apremilast samanborið við lyfleysu, nema fyrir ESTEEM 2 PASI 90 þá var p=0,0042 og breytingu á SF-36 MCS þá var p = 0,0078.

^a FAS = allir sjúklingar sem var slembiraðað (Full Analysis Set)

^b LOCF= síðustu niðurstöður notaðar áfram (Last Observation Carried forward)

^c PASI = mælikvarði á útbreiðslu og alvarleika sóra (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = heildarmat læknis á sóra (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = líkamsyfirborð (Body Surface Area)

^f VAS = sjónrænn kvarði (Visual Analog Scale); 0 = best, 100 = verst

^g DLQI = mælikvarði á lífsgæði einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index); 0 = best, 3 = verst

^h SF-36 MCS = lækisfræðilegar niðurstöður 36-þátta heilsukönnunar, samantekt andlegra þátta (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary).

Sýnt var fram á klínískan ávinning af apremilasti í nokkrum undirflokkum sem skilgreindir voru skv. lýðfræðilegum og klínískum sjúkdómseiginleikum í upphafi rannsóknar (þ.m.t. hve lengi sórasjúkdómurinn hafði staðið og hvort sjúklingarnir hefðu sögu um sóraliðagigt). Einnig var sýnt fram á klínískan ávinning af apremilasti óháð því hvort notuð hefðu verið lyf við sóra áður og því hver svörun við meðferð við sóra hefði verið. Svörunartíðni var svipuð í öllum þyngdarflokkum.

Svörun við apremilasti var hröð, með marktækt meiri bata á einkennum sóra, þ.m.t. PASI, óþægindum/verkjum í húð og kláða, samanborið við lyfleysu í viku 2. Almennt hafði PASI svörun náðst í viku 16 og hélst út viku 32.

Í báðum rannsóknum hélst meðalprósenthlutfall bata skv. PASI stöðugt frá upphafsgildi meðan á fasanum þegar meðferð er hætt á slembiraðaðan hátt (Randomized Treatment Withdrawal Phase) stóð hjá sjúklingum sem var endurslembiraðað til að fá apremilast í viku 32 (tafla 5).

Tafla 5. Viðvarandi verkun meðal einstaklinga sem var slembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring í upphafi (viku 0) og endurslembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring frá viku 32 til viku 52

	<u>Tímamunktur</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Sjúklingar sem náðu PASI-75 í viku 32</u>	<u>Sjúklingar sem náðu PASI-50 í viku 32</u>
Prósntubreyting á PASI frá upphafsgildi, meðaltal (%) ± staðalfrávik^a	Vika 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Vika 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Vika 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Breyting á DLQI frá upphafsgildi, meðaltal ± staðalfrávik^a	Vika 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Vika 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Vika 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Hlutfall einstaklinga með 0 eða 1 skv. heildarmati læknis á sóra í hársverði (ScPGA), n/N (%)^b	Vika 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Vika 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Vika 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Meðtaldir eru einstaklingar sem var endurslembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring í viku 32 með upphafsgildi og síðara gildi (post-baseline value) í rannsóknarvikunni sem matið fór fram í.

^b N er byggt á einstaklingum með miðlungsmikinn eða meiri sóra í hársverði í upphafi sem var endurslembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring í viku 32. Ef upplýsingar vantaði voru viðkomandi einstaklingar taldir án svörunar.

Af þeim sjúklingum sem var endurslembiraðað í viku 32 og fengu apremilast í ESTEEM 1 rannsókninni náðu um það bil 61% PASI-75 svörun í viku 52. Af þeim sjúklingum sem höfðu að minnsta kosti PASI-75 svörun og var endurslembiraðað og fengu lyfleysu í viku 32 meðan á fasa þegar meðferð er hætt á slembiraðaðan hátt stóð, voru 11,7% með PASI-75 svörun í viku 52. Miðgildi tímans fram að því að PASI-75 svörun var ekki lengur til staðar, meðal sjúklinga sem var endurslembiraðað í lyfleysuhóp, var 5,1 vika.

Af þeim sjúklingum sem var endurslembiraðað í viku 32 og fengu apremilast í ESTEEM 2 rannsókninni náðu um það bil 80,3% PASI-50 svörun í viku 52. Af þeim sjúklingum sem höfðu að minnsta kosti PASI-50 svörun og var endurslembiraðað í lyfleysuhóp í viku 32 voru 24,2% með PASI-50 svörun í viku 52. Miðgildi tímans fram að því að 50% af PASI batanum í viku 32 hafði tapast var 12,4 vikur.

Eftir að meðferð var hætt í viku 32, samkvæmt slembiröðun, náðu um það bil 70% sjúklinga í ESTEEM 1 rannsókninni og 65,6% sjúklinga í ESTEEM 2 rannsókninni aftur PASI-75 (ESTEEM 1) eða PASI-50 (ESTEEM 2) svörun eftir að meðferð með apremilasti var hafin að nýju. Rannsóknin var byggð upp þannig að tímallengd meðferðar eftir að hún var hafin að nýju var mismunandi, og var hún á bilinu 2,6 til 22,1 vika.

Í ESTEEM 1 rannsókninni var sjúklingum sem var slembiraðað og fengu apremilast í upphafi rannsóknarinnar og sem náðu ekki PASI-75 svörun í viku 32 leyft að nota samhliða útvortis meðferð og/eða UVB ljósamedferð frá viku 32 til 52. Af þessum sjúklingum náðu 12% PASI-75 svörun í viku 52 með apremilasti ásamt útvortis meðferð og/eða ljósamedferð.

Í ESTEEM 1 og ESTEEM 2 rannsóknunum, sást marktækur bati (minnkun) á sóra í nöglum, eins og hann er mældur með prósentubreytingu að meðaltali frá upphafsgildi skv. stuðli fyrir alvarleika sóra í nöglum (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í viku 16 ($p < 0,0001$ og $p=0,0052$ í hvoru tilviki fyrir sig). Enn meiri bati á sóra í nöglum sást í viku 32 hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með apremilasti.

Í ESTEEM 1 og ESTEEM 2 rannsóknunum sást marktækur bati á sóra í hársverði sem var að minnsta kosti miðlungsmikill að alvarleika (≥ 3) samkvæmt hlutfalli sjúklinga sem náðu því að sjúkdómurinn væri „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1), samkvæmt heildarmati læknis á sóra í hársverði (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment (ScPGA)) í viku 16, hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$ í báðum rannsóknunum). Yfirleitt hélst batinn hjá einstaklingum sem var endurslembiraðað og fengu apremilast í viku 32 út viku 52 (tafla 5).

Í ESTEEM 1 og ESTEEM 2 rannsóknunum var sýnt fram á marktæka aukningu lífsgæða samkvæmt mælikvarða á lífsgæði einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) og SF-36v2MCS hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 4). Bati samkvæmt DLQI hélst út viku 52 hjá einstaklingum sem var endurslembiraðað og fengu apremilast í viku 32 (tafla 5). Auk þess náðist marktækur bati samkvæmt stuðli fyrir spurningalista um takmarkanir á starfsgetu (Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) Index) hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við lyfleysu í ESTEEM 1 rannsókninni.

Meðal 832 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, héldu 443 sjúklingar (53%) áfram í framlengdu langtímarannsóknirnar ESTEEM 1 og ESTEEM 2 og af þeim voru 115 sjúklingar (26%) ennþá á meðferð í 260. viku. Hjá sjúklingum sem fengu apremilast áfram í framlengdu opnu rannsóknunum ESTEEM 1 og ESTEEM 2, héldust framfarir m.t.t. PASI gilda, áhrifa á BSA, kláða, nagla og lífsgæðagilda, almennt í allt að 5 ár.

Langtímaöryggi 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með sóraliðagigt og sóra var metið m.t.t. heildartímalengdar meðferðar í allt að 5 ár. Langtímareynsla af apremilasti í opnu framlengdu rannsóknunum á apremilasti var almennt sambærileg við 52 vikna rannsóknirnar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Apremilast frásogast vel með raunaðgengi eftir inntöku um það bil 73%, og er miðgildi tímalengdar (t_{max}) fram að hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um það bil 2,5 klst. Lyfjahvörf apremilasts eru línuleg og er aukning á altækri útsetningu í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 10 til 100 mg á sólarhring. Uppsöfnun er í lágmarki þegar apremilast er gefið einu sinni á sólarhring og um það bil 53% hjá heilbrigðum einstaklingum og 68% hjá sjúklingum með sóra þegar það er gefið tvisvar á sólarhring. Gjöf lyfsins með mat breytir ekki aðgengi þess og því má gefa apremilast með eða án matar.

Dreifing

Binding apremilasts við plasmaprótein hjá mönnum er um það bil 68%. Dreifingarrúmmál er að meðaltali 87 lítrar, sem sýnir dreifingu utan blóðrásar.

Umbrot

Apremilast umbrotnar ítarlega bæði fyrir tilstilli CYP-miðlaðra ferla og ferla þar sem ekki er um CYP-miðlun að ræða, þ.m.t. oxunar, vatnsrofs og samtengingar, sem bendir til þess að hömlun á einni úthreinsunarleið sé ekki líkleg til að valda verulegum lyfjamilliverkunum. Oxun apremilasts verður fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4, með minniháttar framlagi CYP1A2 og CYP2A6. Eftir inntöku er apremilast helsti þátturinn í blóðrásinni. Apremilast umbrotnar ítarlega og aðeins 3% af upprunalega lyfinu kemur fram í þvagi og 7% í hægðum. Helsta óvirka umbrotsefnið í blóðrásinni er glúkúróníðtengt *O*-afmetýlerað apremilast (M12). Í samræmi við það að apremilast er hvarfefni fyrir CYP3A4, minnkar útsetning fyrir apremilasti þegar það er gefið samhliða rífampisíni sem er öflugur hvati á CYP3A4.

In vitro er apremilast hvorki hemill né hvati á cýtokrómi P450 ensím. Því er ólíklegt að apremilast sem gefið er samtímis hvarfefnum CYP ensíma hafi áhrif á úthreinsun og útsetningu fyrir virkum efnum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma.

In vitro er apremilast hvarfefni og vægur hemill á P-glýkóprótein ($IC_{50} > 50\mu M$), hins vegar er ekki búist við að klínískt mikilvægar P-gp miðlaðar lyfjamilliverkanir eigi sér stað.

In vitro hefur apremilast lítil eða engin hamlandi áhrif ($IC_{50} > 10\mu M$) á lífræna anjónaflutningspróteinin (Organic Anion Transporter (OAT)) OAT1 og OAT3, lífræna katjónaflutningspróteinið (Organic Cation Transporter (OCT)) OCT2, lífræna anjóna flutningsfjölpéptíðin (Anion Transporting Polypeptide (OATP)) OATP1B1 og OATP1B3 eða brjóstakrabbameinsviðnámspróteinið (breast cancer resistance protein (BCRP)) og það er ekki hvarfefni fyrir þessi flutningsprótein. Því eru klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir ólíklegar þegar apremilast er gefið samtímis lyfjum sem eru hvarfefni fyrir eða hemlar á þessi flutningsprótein.

Brotthvarf

Úthreinsun apremilasts úr plasma er að meðaltali um það bil 10 lítrar/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum og lokahelmingunartími brotthvarfs um það bil 9 klukkustundir. Eftir gjöf geislamerks apremilasts til inntöku kemur um það bil 58% geislavirkinnar fram í þvagi og u.þ.b. 39% í hægðum, en um 3% geislavirka skammtsins sem apremilast í þvagi og 7% sem apremilast í hægðum.

Aldraðir sjúklingar

Apremilast var rannsakað hjá ungum og öldruðum heilbrigðum einstaklingum. Útsetning hjá öldruðum einstaklingum (65 til 85 ára) er um það bil 13% hærra hvað varðar AUC-gildi og um það bil 6% hærra hvað varðar C_{max} fyrir apremilast en hjá ungum einstaklingum (18 til 55 ára að aldri). Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum hjá einstaklingum eldri en 75 ára eru takmarkaðar. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn mikilvægur munur er á milli lyfjahvarfa apremilasts hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og paraðra heilbrigðra einstaklinga ($N=8$ í hvoru tilviki fyrir sig). Niðurstöðurnar styðja það að ekki sé þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði minni en $30\text{ ml/mín.}/1,73\text{ m}^2$ eða kreatínínúthreinsun $< 30\text{ ml/mín.}$) skal minnka apremilast skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring. Hjá 8 einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem fengu stakan 30 mg skammt af apremilasti hækkaði AUC-gildi um u.þ.b. 89% og C_{max} apremilasts um u.þ.b. 42%.

Skert lifrastarfsemi

Miðlungsmikil og veruleg skerðing á lifrastarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf apremilasts og aðalumbrotsefnis þess, M12. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Ekkert bendir til eiturverkana á ónæmiskerfi, ertingar í húð eða hugsanlegra ljóseiturrhifa.

Frjósemi og þroski fósturvísis á frumstigi

Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns músum hafði apremilast, til inntöku, í skömmtum sem voru 1, 10, 25 og 50 mg/kg/sólarhring engin áhrif á frjósemi karlkyns dýra; NOEL (the no observed adverse effect level (NOEL)) fyrir frjósemi hjá karlkyns músum var meira en 50 mg/kg/sólarhring (3-föld klínísk útsetning).

Í sameinaðri rannsókn á eiturverkunum á bæði frjósemi hjá kvenkyns músum og fósturvísis-/fósturþroska með skömmtum til inntöku sem voru 10, 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring varð lenging á tíðahring og lenging á tíma fram að mökun við skammta sem voru 20 mg/kg/sólarhring og stærri, en þrátt fyrir það mökuðu allar mýsnar sig og tíðni þungana var óbreytt. NOEL (the no observed effect level (NOEL)) fyrir frjósemi hjá kvendýrum var 10 mg/kg/sólarhring (1,0-föld klínísk útsetning).

Fósturvísis-/fósturþroski

Í sameinaðri rannsókn á eiturverkunum á bæði frjósemi hjá kvenkyns músum og fósturvísis-/fósturþroska með skömmtum til inntöku sem voru 10, 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring, jókst raunþyngd og/eða hlutfallsleg þyngd hjarta móðurdýra við 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring. Fjöldi snemmbúins uppsogs fósturvísa og fækkun beingerðra ristarbeina kom fram við 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring. Minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun beins yfir hnakkabeini höfuðkúpunnar (supraoccipital bone) komu fram við 40 og 80 mg/kg/sólarhring. NOEL fyrir móðurdýr og fyrir þroska hjá músum var 10 mg/kg/sólarhring (1,3-föld klínísk útsetning). Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísis-/fósturþroska hjá öpum, leiddu skammtar til inntöku sem voru 20, 50, 200 og 1000 mg/kg/sólarhring til skammtaháðrar aukningar á fósturlátum við skammta sem voru 50 mg/kg/sólarhring og stærri. Engin áhrif á fósturlát, sem tengdust rannsóknarlyfinu, komu fram við 20 mg/kg/sólarhring (1,4-föld klínísk útsetning).

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Í rannsókn sem gerð var fyrir og eftir got, var apremilast gefið þunguðum kvenkyns músum til inntöku í skömmtum sem voru 10, 80 og 300 mg/kg/sólarhring frá 6. degi meðgöngu (gestation day (GD)) til 20. dags mjólkurmyndunar. Þyngdartap móðurdýra og þyngdaraukning, og eitt dauðsfall í tengslum við erfiðleika við að gjóta ungunum kom fram við 300 mg/kg/sólarhring. Líkamleg einkenni um eiturverkanir á móðurdýr í tengslum við got komu einnig fram hjá einni mús við 80 mg/kg/sólarhring og einni mús við 300 mg/kg/sólarhring. Aukinn ungapauki fyrir og eftir got og minni líkamsþyngd unga í fyrstu vikunni sem þeir voru á spena kom fram við ≥ 80 mg/kg/sólarhring ($\geq 4,0$ -föld klínísk útsetning). Engin apremilast-tengd áhrif á tímalengd meðgöngu, fjölda þungaðra músa við lok meðgöngutímans, fjölda músa sem gutu ungunum, eða nein önnur áhrif á þroska hjá ungunum fram yfir 7. dag eftir got, komu fram. Líklegt er að áhrif á þroska unganna á fyrstu viku eftir got tengist apremilast-tengdu eiturverkunum á ungana (minni þyngd unga og minni lífvænleiki) og/eða skortur á umönnun móður (hærri tíðni mjólkurleysis í maga unganna). Fylgst var með öllum áhrifum á þroska fyrstu vikuna eftir got. Engin apremilast-tengd áhrif komu fram meðan ungarnir voru á spena eða eftir að þeir hættu á spena, þ.m.t. breytur varðandi kynþroska, hegðun, mökun, frjósemi og leg. NOEL hjá músum fyrir eiturverkanir á móður og F1 kynslóð var 10 mg/kg/sólarhring (1,3-falt klínískt AUC-gildi).

Rannsóknir á krabbameinsmyndun

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í tengslum við meðferð með apremilasti.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni

Apremilast veldur ekki eiturverkunum á erfðaeefni. Apremilast olli ekki stökkbreytingum á Ames prófi og ekki heldur afbrigðilegum litningum í ræktuðum eitelfrumum úr blóði manna, hvorki með eða án hvatningar efnaskipta. Apremilast olli ekki litningasundrun í *in vivo* örkJarnaprófi hjá músum við skammta sem voru allt að 2000 mg/kg/sólarhring.

Aðrar rannsóknir

Ekkert bendir til eiturverkana á ónæmiskerfi, ertingar í húð eða hugsanlegra ljóseiturhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Laktósaeynhýdrat
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (3350)
Talkúm
Rautt járnoxíð (E172)

20 mg töflurnar innihalda einnig gult járnoxíð (E172).

30 mg töflurnar innihalda einnig gult járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmuhúðaðar töflur (upphafspakkning)

PVC/ álþynnupakkningar sem innihalda 27 filmuhúðaðar töflur (4 x 10 mg, 4 x 20 mg og 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/ álþynnupakkningar sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur, í pakkningastærðum með 56 töflum og 168 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmhúðaðar töflur (upphafspakkning)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/14/981/002 – pakkingastærð með 56 töflum

EU/1/14/981/003 – pakkingastærð með 168 töflum

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Veskisspjald sem inniheldur 2-vikna upphafsmeðferðarpakkningu

1. HEITI LYFS

Otezla 10 mg filmuhúðaðar töflur
Otezla 20 mg filmuhúðaðar töflur
Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg, 20 mg eða 30 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Upphafsméðferðarpakkning

Hver pakkning með 27 filmuhúðuðum töflum fyrir 2 vikna meðferðaráætlun inniheldur:

4 filmuhúðaðar töflur með 10 mg
4 filmuhúðaðar töflur með 20 mg
19 filmuhúðaðar töflur með 30 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Vika 1

Vika 2

Dagur 1 – Dagur 7

Dagur 8 – Dagur 14

Sól sem tákn fyrir morgnskammt

Tungl sem tákn fyrir kvöldskammt

Sjá veskisspjaldið til að fá upplýsingar um dagsskammt.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/981/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna (Upplýsingar prentaðar beint á veskisspjaldið en auð þynnupakkningin er innsiglið inni í því).

1. HEITI LYFS

Otezla 10 mg töflur
Otezla 20 mg töflur
Otezla 30 mg töflur

apremilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Celgene

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/981/002 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/981/003 168 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otezla 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Otezla 30 mg töflur
apremilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Celgene

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Otezla 10 mg filmuhúðaðar töflur

Otezla 20 mg filmuhúðaðar töflur

Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur

apremilast

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Otezla og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Otezla
3. Hvernig nota á Otezla
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Otezla
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Otezla og við hverju það er notað

Upplýsingar um Otezla

Otezla inniheldur virka efnið „apremilast“. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast fosfódíesterasa 4 hemlar, sem hjálpa til við að draga úr bólgu.

Notkun Otezla

Otezla er notað til meðferðar hjá fullorðnum við eftirfarandi sjúkdómum:

- **Virk sóraliðagigt** - ef þú getur ekki notað aðra tegund lyfja sem nefnast „sjúkdómstemprandi gigtarlyf“ eða ef þú hefur prófað eitt af þessum lyfjum án árangurs.
- **Miðlungsmikill eða verulegur langvinnur skellusóri** – ef þú getur ekki notað einhverja af eftirfarandi meðferðum eða ef þú hefur prófað eina af þessum meðferðum án árangurs:
 - ljósameðferð – meðferð þar sem ákveðin svæði húðarinnar eru útsett fyrir útfjólubláu ljósi
 - altæk meðferð – meðferð sem hefur áhrif á allan líkamann en ekki bara staðbundin áhrif, svo sem meðferð með „cýklósporíni“, „metótrexati“ eða „sóraleni“.

Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, en honum fylgir yfirleitt sóri, bólgusjúkdómur í húð.

Skellusóri

Sóri er bólgusjúkdómur í húð sem getur valdið rauðum, hreistruðum, þykkum, sársaukafullum skellum sem valda kláða í húðinni og getur einnig haft áhrif á hársvörð og neglur.

Verkun Otezla

Sóraliðagigt og sóri eru yfirleitt ævilangir sjúkdómar og eins og stendur er engin lækning til við þeim. Otezla verkar með því að draga úr virkni ensíms í líkamanum sem nefnist fosfódíesterasi 4, sem á þátt í bólgumyndun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms getur Otezla hjálpað til við að ná stjórn á bólgunni sem tengist sóraliðagigt og sóra og með því minnkað einkenni þessara sjúkdóma.

Þegar um sóraliðagigt er að ræða dregur meðferð með Otezla úr þrota og verkjum í liðum og getur bætt almennt líkamlegt ástand þitt.

Þegar um sóra er að ræða dregur meðferð með Otezla úr sóraskellunum og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Einnig hefur verið sýnt fram á að meðferð með Otezla eykur lífsgæði sjúklinga með sóra eða sóraliðagigt. Það þýðir að áhrif sjúkdómsins á daglegar athafnir, tengsl við annað fólk og aðra þætti ættu að vera minni en þau voru áður.

2. Áður en byrjað er að nota Otezla

Ekki má nota Otezla:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir apremilasti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú gætir verið þunguð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Otezla er notað.

Einkenni sem þú þarft að vera meðvituð/meðvitaður um

Ef lækurinn telur að þú sért of létt/-ur og þú tekur eftir því að þú léttist óvart meðan á meðferð með Otezla stendur, skaltu hafa samband við læknum.

Ef þú ert með alvarleg nýrnvandamál er ráðlagður skammtur af Otezla 30 mg **einu sinni á sólarhring (morgunskammtur)**. Lækurinn mun ræða við þig um hvernig þú átt að auka skammtinn í byrjun Otezla meðferðar.

Láttu læknum vita áður en þú byrjar í meðferð með Otezla ef þú finnur fyrir versnandi einkennum þunglyndis ásamt sjálfsvígshugsunum eða -hegðun, einkum ef þú tekur einhver önnur lyf, þar sem sum lyf geta aukið líkurnar á þessum aukaverkunum. Þú eða umönnunaraðili þinn skal líka láta læknum vita tafarlaust um allar breytingar á hegðun eða skapi og um allar sjálfsvígshugsanir sem þú gætir fengið. Hugsanlega finnurðu einnig fyrir svefnleysi eða þunglyndi.

Láttu læknum vita ef þú færð verulegan niðurgang, ógleði eða uppköst.

Börn og unglingar

Otezla hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglungum og því er ekki mælt með notkun þess hjá börnum og unglungum 17 ára og yngri.

Notkun annarra lyfja samhliða Otezla

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf. Þetta er vegna þess að Otezla getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Otezla.

Sérstaklega er mikilvægt að láta læknum eða lyfjafræðinginn vita áður en þú tekur Otezla ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- rífampisín – sýklalyf sem er notað gegn berklum
- fenýtóín, fenóbarbital og karbamazepín – lyf sem notuð eru til meðferðar við krömpum eða flogaveiki
- jóhannesarjurt – jurtalyf við vægum kvíða og þunglyndi.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Litlar upplýsingar liggja fyrir um notkun Otezla á meðgöngu. Þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú tekur lyfið og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Otezla stendur.

Ekki er vitað hvort lyfið fer yfir í brjóstamjól. Ekki má nota Otezla meðan á brjóstgjöf stendur.

Akstur og notkun véla

Otezla hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Otezla inniheldur laktósa

Otezla inniheldur laktósa (tegund af sykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Otezla

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtar sem á að taka

- Þegar þú byrjar að taka Otezla færðu „upphafsmeðferðarpakka“ sem inniheldur alla þá skammta sem taldir eru upp í töflunni hér á eftir.
- „Upphafsmeðferðarpakinn“ er greinilega merktur til þess að tryggja að þú takir rétta töflu á réttum tíma.
- Meðferðin hefst með litlum skammti sem síðan er aukinn smám saman á fyrstu 6 dögum meðferðarinnar.
- „Upphafsmeðferðarpakinn“ inniheldur einnig nóg af töflum fyrir ráðlagðan skammt í 8 sólarhringa til viðbótar (daga 7 til 14).
- Ráðlagður skammtur af Otezla er 30 mg tvisvar á sólarhring eftir að títrunarfasanum er lokið – einn 30 mg skammtur að morgni og einn 30 mg skammtur að kvöldi, með um það bil 12 klukkustunda millibili, með eða án matar.
- Þetta er 60 mg heildarskammtur á sólarhring. Í lok 6. dags er ráðlögðum skammti náð.
- Eftir að ráðlögðum skammti hefur verið náð færðu eingöngu töflur af styrkleikanum 30 mg í ávísuðum pakkningum. Þú þarft ekki að auka skammtinn smám saman nema í þetta eina sinn. Jafnvel þótt þú sért að byrja aftur á meðferð.

Dagur	Morgunskammtur	Kvöldskammtur	Heildarskammtur á sólarhring
Dagur 1	10 mg (bleik)	Ekki taka skammt	10 mg
Dagur 2	10 mg (bleik)	10 mg (bleik)	20 mg
Dagur 3	10 mg (bleik)	20 mg (brún)	30 mg
Dagur 4	20 mg (brún)	20 mg (brún)	40 mg
Dagur 5	20 mg (brún)	30 mg (drapplituð)	50 mg
Dagur 6 og áfram	30 mg (drapplituð)	30 mg (drapplituð)	60 mg

Einstaklingar með veruleg nýrnvandamál

Ef þú ert með veruleg nýrnvandamál er ráðlagður skammtur af Otezla 30 mg **einu sinni á sólarhring (morgunskammtur)**. Læknirinn mun ræða við þig um hvernig þú átt að auka skammtinn þegar þú byrjar á Otezla meðferð.

Hvernig og hvenær á að taka Otezla

- Otezla er til inntöku.
- Gleypu töflurnar heilar, helst með vatni.
- Töflurnar má taka með eða án matar.
- Taka á Otezla á um það bil sama tíma á hverjum degi, eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi.

Ef ástand þitt hefur ekki batnað eftir sex mánaða meðferð, skaltu ræða við lækinn.

Ef tekinn er stærri skammtur af Otezla en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Otezla en mælt er fyrir um, áttu að tala við lækni eða fara á sjúkrahús strax. Hafðu umbúðir lyfsins og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Otezla

- Ef þú gleymir skammti af Otezla, taktu hann þá strax og þú manst eftir því. Ef farið er að líða að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Otezla

- Taktu Otezla þangað til lækirinn segir þér að hætta því.
- Ekki hætta að taka Otezla án þess að tala við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir gætu reynst alvarlegar. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshægðun (þar með talið sjálfsvíg). Láttu lækinn tafarlaust vita um allar tilfinningar sem tengjast þunglyndi, sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígshægðun sem þú gætir fundið fyrir. Hugsanlega finnurðu einnig fyrir svefnleysi (algengt) eða þunglyndi (algengt).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- ógleði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hósti
- bakverkir
- uppköst
- þreytutilfinning
- magaverkir
- lysterleysi
- tíðar hægðir
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- meltingartruflanir eða brjóstsviði
- höfuðverkir, mígreni eða spennuhöfuðverkir
- sýkingar í efri öndunarvegi svo sem kvef, nefrennsli og skútabólga
- bólga og þroti í berkjum (berkjubólga)
- venjulegt kvef (nefkoksbólga)
- þunglyndi.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- útbrot
- ofsakláði
- þyngdartap
- ofnæmisviðbrögð
- blæðing í þörmum eða maga
- sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Tíðni aukaverkana ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu).

Ef þú ert 65 ára eða eldri gætir þú verið í aukinni hættu á fylgikvillum í kjölfar verulegs niðurgangs, ógleði og uppkasta.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Otezla

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða á veskinu eða á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við einhverjar skemmdir eða vísbendingar um að átt hafi verið við umbúðir lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Otezla inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apremilast.
- Otezla 10 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af apremilasti.
- Otezla 20 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af apremilasti.
- Otezla 30 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.
- Önnur innihaldsefni í töflukjarnanum eru míkrokristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, natríum kroskarmellósi og magnesíumsterat.
- Filmuhúðin inniheldur pólý(vínýlalkóhól), títantvíoxíð (E171), makrógól (3350), talkúm og rautt járnnoxíð (E172).
- 20 mg filmuhúðaða taflan inniheldur einnig gult járnnoxíð (E172).
- 30 mg filmuhúðaða taflan inniheldur einnig gult járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Otezla og pakkningastærðir

Otezla 10 mg filmuhúðuð tafla er bleik, tígullaga, filmuhúðuð tafla með áletruninni „APR“ á annarri hliðinni og „10“ á hinni hliðinni.

Otezla 20 mg filmuhúðuð tafla er brún, tígullaga, filmuhúðuð tafla með áletruninni „APR“ á annarri hliðinni og „20“ á hinni hliðinni.

Otezla 30 mg filmuhúðuð tafla er drapplituð, tígullaga, filmuhúðuð tafla með áletruninni „APR“ á annarri hliðinni og „30“ á hinni hliðinni.

Pakkningastærðir

- Upphafsméðferðarpakkningin er samanbrotið hulstur sem inniheldur 27 filmuhúðaðar töflur: 4 x 10 mg töflur, 4 x 20 mg töflur og 19 x 30 mg töflur.
- Eins mánaðar staðlaða pakkningin inniheldur 56 x 30 mg filmuhúðaðar töflur.
- Þriggja mánaða staðlaða pakkningin inniheldur 168 x 30 mg filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).