

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg apremilasto.

*Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-iu) poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 57 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

### Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.

*Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-iu) poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 114 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

### Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

*Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-iu) poveikis žinomas*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 171 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

### Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, rombo pavidalo, 8 mm ilgio 10 mg plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „APR“, kitoje – „10“.

### Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės

Ruda, rombo pavidalo, 10 mm ilgio 20 mg plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „APR“, kitoje – „20“.

### Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsva, rombo pavidalo, 12 mm ilgio 30 mg plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „APR“, kitoje – „30“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Psoriazinis artritas

Otezla, vienas arba kartu su ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVNR), skirtas aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba kurie jo netoleravo (žr. 5.1 skyrių).

#### Psoriazė

Otezla skirtas vidutinio sunkumo ar sunkiai lėtinei paprastajai (plokštelinei) psoriazei gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo reakcijos į sisteminį gydymą, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir A spektro ultravioletinių spindulių (PUVA) terapiją, kuriems negalima jo taikyti arba kurie jo netoleruoja.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Otezla turi pradėti psoriazės ir psoriazinio artrito diagnozavimo ir gydymo srityje patyrę specialistai.

#### Dozavimas

Rekomenduojama apremilasto dozė yra 30 mg, vartojama per burną du kartus per parą, su maždaug 12 valandų pertrauka (ryte ir vakare), nepriklausomai nuo valgio. Reikia laikytis toliau 1 lentelėje nurodyto pradinio preparato titravimo grafiko. Po pradinio titravimo pakartotinis titravimas nereikalingas.

#### **1 lentelė. Dozės titravimo grafikas**

| 1 diena | 2 diena |        | 3 diena |        | 4 diena |        | 5 diena |        | 6 diena ir toliau |        |
|---------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|-------------------|--------|
| Ryte    | Ryte    | Vakare | Ryte    | Vakare | Ryte    | Vakare | Ryte    | Vakare | Ryte              | Vakare |
| 10 mg   | 10 mg   | 10 mg  | 10 mg   | 20 mg  | 20 mg   | 20 mg  | 20 mg   | 30 mg  | 30 mg             | 30 mg  |

Jeigu pacientas praleido dozę, kitą dozę reikia vartoti kiek galima greičiau. Jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima ir reikia vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Pagrindinių tyrimų metu didžiausias pagerėjimas pastebėtas per pirmąsias 24 gydymo savaites. Jei po 24 savaičių pacientui gydymo nauda nenustatyta, reikia vėl apsvarstyti, ar verta tęsti šį gydymą. Reikia reguliariai vertinti paciento reakciją į gydymą.

#### Tam tikros pacientų grupės

##### Senyviems pacientams

Šiai pacientų grupei dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

##### Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml per minutę, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę), apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą. Pradinio dozės titravimo šiai grupei metu rekomenduojama apremilastą titruoti remiantis 1 lentelėje pateiktu vartojimo tik ryte grafiku, o vakare vartojamas dozės praleisti (žr. 5.2 skyrių).

##### Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 17 metų neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Otezla skirtas vartoti per burną. Plėvele dengtą tabletę reikia praryti visą, ją galima vartoti valgio metu arba atskirai.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkų viduriavimą, pykinimą ir vėmimą, kurie buvo susiję su apremilasto vartojimu. Dauguma reiškinių pasireiškė pirmosiomis gydymo savaitėmis. Kai kuriais atvejais pacientai dėl to buvo hospitalizuoti. Komplikacijų rizika gali būti didesnė 65 metų ir vyresniems pacientams. Jeigu pacientui pasireiškia sunkus viduriavimas, pykinimas arba vėmimas, gali tekti nutraukti gydymą apremilastu.

#### Psichikos sutrikimai

Apremilasto vartojimas yra susijęs su padidėjusia psichikos sutrikimų, tokių kaip nemiga ir depresija, rizika. Buvo nustatyta minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti, įskaitant savižudybę, atvejų, vaisto skiriant pacientams, anksčiau sirgusiems depresija arba ja nesirgusiems (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientams anksčiau pasireiškė arba šiuo metu pasireiškia psichikos sutrikimų simptomų arba planuojama kartu skirti gydymą kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti psichikos sutrikimų, prieš pradėdant arba tęsiant gydymą apremilastu būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Pacientams ir juos prižiūrintiems asmenims turi būti paaiškinta, kad jie turi informuoti vaistinį preparatą išrašiusį gydytoją apie visus elgesio ir nuotaikos pasikeitimus bei mintis apie savižudybę. Jeigu pacientui pasireiškia nauji arba pablogėja esami psichikos sutrikimų simptomai, atsiranda minčių apie savižudybę ar bandymų nusižudyti, gydymą apremilastu rekomenduojama nutraukti.

#### Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas, Otezla dozė reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Per mažai sveriantys pacientai

Pacientų, kurie gydymo pradžioje per mažai sveria, kūno svorį reikia reguliariai tikrinti. Pasireiškus nepaaiškinamam ir kliniškai reikšmingam svorio kritimui, šiuos pacientus turi įvertinti gydytojas ir reikia apsvarstyti, ar nereikia gydymo nutraukti.

#### Laktozės kiekis

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kartu vartojant stiprų citochromo P450 3A4 (CYP3A4) fermento induktorių rifampiciną, sumažėjo sisteminė apremilasto ekspozicija, dėl to gali sumažėti apremilasto veiksmingumas. Todėl vartoti stiprius CYP3A4

fermentų induktorius (pvz., rifampiciną, fenobarbitalį, karbamazepiną, fenitoiną ir jonažolės preparatus) kartu su apremilastu nerekomenduojama. Vartojant apremilastą kartu su daugkartinėmis rifampicino dozėmis, apremilasto plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) bei didžiausia koncentracija serume ( $C_{max}$ ) sumažėjo atitinkamai maždaug 72 % ir 43 %. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 (pvz., rifampicino) induktoriais, sumažėja apremilasto ekspozicija, dėl to gali sumažėti klinikinis atsakas.

Klinikinių tyrimų metu apremilastas buvo vartojamas kartu su vietine terapija (įskaitant kortikosteroidus, šampūnus, kurių sudėtyje yra deguto, salicilo rūgšties preparatus galvos odai) ir UVB fototerapija.

Kliniškai reikšmingos ketokonazolo ir apremilasto sąveikos nenustatyta. Apremilastą galima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriumi, pvz., ketokonazolu.

Farmakokinetinės apremilasto ir metotreksato sąveikos psoriazinio artritu sergantiems pacientams nenustatyta. Apremilastą galima vartoti kartu su metotreksatu.

Farmakokinetinės apremilasto ir geriamųjų kontraceptinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir norgestimato, sąveikos nenustatyta. Apremilastą galima vartoti kartu su geriamaisiais kontraceptiniais preparatais.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys

Prieš pradėdant gydymą, reikia atmesti nėštumo galimybę. Vaisingoms moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad būtų išvengta nėštumo gydymo metu.

##### Nėštumas

Duomenų apie apremilasto vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Apremilasto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Apremilasto poveikis vaikingumui pasireiškė vaisiaus žūtimi gimdoje pelėms bei beždžionėms ir sumažėjusiu vaisiaus svoriu bei uždelstu kaulėjimu pelėms, duodant dozes, didesnes už dabar rekomenduojamą didžiausią dozę žmogui. Tokio poveikio nenustatyta, kai ekspozicija gyvūnams buvo 1,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją (žr. 5.3 skyrių).

##### Žindymas

Apremilasto aptikta žindančių pelių piene (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar apremilastas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti, todėl apremilastas neturi būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą žmonėms nėra. Atliekant gyvūnų tyrimus su pelėmis, nepageidaujamo poveikio vaisingumui nenustatyta, kai patinams ekspozicija buvo 3 kartus didesnė už klinikinę, patelėms – 1 kartą didesnė už klinikinę ekspoziciją. Ikiklinikiniai vaisingumo duomenys pateikiami 5.3 skyriuje.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Apremilastas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos vartojant apremilastą yra virškinimo trakto (VT) sutrikimai, įskaitant viduriavimą (15,7 %) ir pykinimą (13,9 %). Šios VT reakcijos dažniausiai būna

nesunkios arba vidutinio sunkumo, 0,3 % nustatomų viduriavimo ir 0,3 % pykinimo atvejų buvo sunkūs. Šios nepageidaujamos VT reakcijos dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 2 gydymo savaites ir paprastai praeina per 4 savaites. Tarp kitų dažniausiai nustatomų nepageidaujamų reakcijų yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (8,4 %), galvos skausmas (7,9 %) ir įtampos galvos skausmas (7,2 %), jos dažniausiai būna nesunkios arba vidutinio sunkumo.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą per pirmąsias 16 gydymo savaičių, yra viduriavimas (1,7 %) ir pykinimas (1,5 %) (dažnis paremtas III fazės klinikinių tyrimų duomenimis).

Padidėjusio jautrumo reakcijos nustatomos nedažnai (žr. 4.3 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apremilastu gydytiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) bei visų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje OSK ir dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą nustatytos, remiantis apremilasto klinikinių plėtos tyrimų programos duomenimis ir vartojimo po vaistinio preparato registracijos patirtimi. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis yra dažnis, nustatytas apremilasto grupėse atliekant keturis III fazės psoriazinio artrito (PsA) tyrimus (n = 1 945) arba du III fazės psoriazės (PSOR) tyrimus (n = 1 184) (didžiausias dažnis pagal abi duomenų bazines pateikiamas 2 lentelėje).

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### **2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, nustatytų sergant psoriaziniu artritu (PsA) ir (arba) psoriaze (PSOR), santrauka**

| Organų sistemos klasė  | Dažnis       | Nepageidaujama reakcija  |
|--|--------------|--|
| Infekcijos ir infestacijos                                     | Dažnas       | Bronchitas   |
|  |              | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija                                |
|  |              | Nosiaryklės uždegimas*   |
| Imuninės sistemos sutrikimai                                   | Nedažnas     | Padidėjęs jautrumas  |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                              | Dažnas       | Sumažėjęs apetitas*  |
| Psichikos sutrikimai   | Dažnas       | Nemiga<br>Depresija  |
|  | Nedažnas     | Mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti                      |
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Dažnas       | Migrena*   |
|  |              | Įtampos galvos skausmas*   |
|  |              | Galvos skausmas*   |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Dažnas       | Kosulys  |
| Virškinimo trakto sutrikimai                                   | Labai dažnas | Viduriavimas*<br>Pykinimas*  |
|  | Dažnas       | Vėmimas*   |
|  |              | Dispepsija   |
|  |              | Dažnas tuštinimasis  |
|  |              | Viršutinės pilvo dalies skausmas*                                  |
|  | Nedažnas     | Gastroezofaginio reflukso liga<br>Kraujavimas iš virškinimo trakto |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                            | Nedažnas     | Išbėrimas<br>Dilgėlinė   |

|   |                  |                      |
|---|------------------|----------------------|
|   | Dažnis nežinomas | Angioneurozinė edema |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai   | Dažnas           | Nugaros skausmas*    |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Dažnas           | Nuovargis            |
| Tyrimai   | Nedažnas         | Svorio sumažėjimas   |

\* Mažiausiai viena iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo vertinta kaip sunki

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Psichikos sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie nedažnus minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti atvejus, o po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautas pranešimas apie įvykdytą savižudybę. Pacientams ir juos prižiūrintiems asmenims turi būti paaiškinta, kad jie turi informuoti vaistinį preparatą išrašiusį gydytoją apie bet kokias mintis apie savižudybę (žr. 4.4 skyrių).

#### Kūno svorio mažėjimas

Klinikinių tyrimų metu buvo reguliariai tikrinamas pacientų svoris. Vidutinis nustatytas svorio sumažėjimas pacientams, gydytiems apremilastu ne ilgiau kaip 52 savaites, buvo 1,99 kg. Iš viso 14,3 % apremilastu gydytų pacientų svoris sumažėjo 5-10 %, 5,7 % apremilastu gydytų pacientų svoris sumažėjo daugiau nei 10 %. Nė vienam iš šių pacientų svorio sumažėjimo sukeltų aiškių klinikinių pasekmių nenustatyta. Dėl pasireiškusių svorio mažėjimo nepageidaujamos reakcijos gydymas buvo nutrauktas iš viso 0,1 % apremilastu gydytų pacientų.

Žr. papildomą 4.4 skyriuje pateikiamą išpėjimą, taikomą pacientams, kurie per mažai sveria gydymo pradžioje.

### Tam tikros pacientų grupės

#### Senyvi pacientai

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų, kad senyviems,  $\geq 65$  metų pacientams, gali kilti didesnė tokių komplikacijų kaip sunkus viduriavimas, pykinimas ir vėmimas rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Apremilasto saugumas PsA ar PSOR sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, neištirtas.

#### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

PsA arba PSOR klinikinių tyrimų metu saugumo savybės, nustatytos pacientams, kuriems buvo nesunkus inkstų sutrikimas, buvo panašios kaip pacientams, kurių inkstų veikla buvo normali. Apremilasto saugumas PsA ar PSOR sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų sutrikimas, klinikiniais tyrimais neištirtas.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

Apremilastas buvo tiriamas sveikiems tiriamiesiems 4,5 dienos vartojant didžiausią 100 mg bendrą paros dozę (skiriamą po 50 mg du kartus per parą). Toks dozavimas toksinio poveikio nesukėlė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą. Perdozavus, patartina taikyti simptominę ir palaikomąją terapiją.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AA32.

#### Veikimo mechanizmas

Apremilastas, geriamasis mažos molekulos fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius, veikia ląstelių viduje, moduliudamas uždegiminių ir priešuždegiminių mediatorių tinklą. FDE4 yra cikliniam adenozinomonofosfatui (cAMF) specifinė fosfodiesterazė (FDE), vyraujanti uždegiminėse ląstelėse. Slopinant PDE4, didėja cAMF koncentracija ląstelės viduje ir keičiantis TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 ir kitų uždegiminių citokinių raiškiai, uždegiminė reakcija mažėja. Ciklinis AMF taip pat keičia priešuždegiminių citokinių, pvz., IL-10, koncentraciją. Šie uždegiminiai ir priešuždegiminiai mediatoriai yra susiję su psoriazinio artritu ir psoriaze.

#### Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo psoriazinio artritu sergantys pacientai, apremilastas reikšmingai moduliavo, tačiau pilnai neslopino plazmos baltymų IL-1  $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1  $\beta$ , MMP-3 ir TNF- $\alpha$  koncentracijos. Po 40 gydymo apremilastu savaitių plazmos baltymų IL-17 ir IL-23 koncentracija sumažėjo, o IL-10 – padidėjo. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo psoriaze sergantys pacientai, apremilastas mažino pažeisto odos epidermio storį, uždegiminę ląstelių infiltraciją ir uždegiminių genų raišką, įskaitant ir atsakingus už azoto oksido sintezės skatinimą (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ir IL-8.

Apremilastas, vartojamas iki 50 mg du kartus per parą, dozėmis, QT intervalo sveikiems tiriamiesiems nepailgino.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Psoriazinis artritas*

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 3 daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai aklius, placebo kontroliuojamus panašios metodologijos tyrimus (tyrimus PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3), kuriuose dalyvavo aktyviu PsA ( $\geq 3$  patinę sąnariai ir  $\geq 3$  skausmingi sąnariai) sergantys suaugę pacientai, nepaisant ankstesnio gydymo sintetiniais arba biologiniais LEMVNR. Iš viso 1 493 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti ir gavo placebo, 20 mg apremilasto arba 30 mg apremilasto dozes, vartojamas ber burną du kartus per parą.

Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems PsA diagnozuotas mažiausiai prieš 6 mėnesius. Dalyvaujantiems tyrime PALACE 3 taip pat turėjo būti nustatytas bent vienas psoriazinis odos pažeidimas (mažiausiai 2 cm skersmens). Apremilastas buvo vartojamas monoterapija (34,8 %) arba kartu su stabiliomis sintetinių LEMVNR dozėmis (65,2 %). Pacientai vartojo apremilastą kartu su vienu iš šių preparatų: metotreksatu (MTX,  $\leq 25$  mg per savaitę, 54,5 %), sulfasalazinu (SSZ,  $\leq 2$  g per parą, 9,0 %) ir leflunomidu (LEF;  $\leq 20$  mg per parą, 7,4 %). Kartu taikyti gydymą biologiniais LEMVNR, įskaitant TNF blokatorius, nebuvo leidžiama. Į šiuos 3 tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys kiekvieno potipio PsA, įskaitant simetrinį poliartritą (62,0 %), asimetrinį oligoartritą (26,9 %), distalinį interfalanginį (DIP) sąnarių artritą (6,2 %), mutiliuojantį artritą (2,7 %) ir vyraujantį spondilitą (2,1 %). Buvo įtraukti pacientai, jau sergantys entesopatija (63 %) arba daktilitu (42 %). Iš viso 76,4 % pacientų anksčiau buvo gydomi tik sintetiniais LEMVNR, 22,4 % pacientų anksčiau buvo gydomi biologiniais LEMVNR, įskaitant 7,8 % pacientų, kuriems ankstesnis gydymas biologiniais LEMVNR buvo neveiksmingas. PsA ligos trukmės mediana buvo 5 metai. Remiantis tyrimo metodologija, buvo laikoma, kad pacientams, kuriems 16 savaitę skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius nesumažėjo mažiausiai 20 %, atsakas nepasireiškė. Placebą vartojusiems pacientams, kurie buvo priskirti pacientams, kuriems atsakas nepasireiškė, atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pakartotinai aklai skirta vartoti 20 mg apremilasto du kartus per parą arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. 24 savaitę visiems likusiems placebo vartojusiems pacientams vietoj placebo buvo skirta vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto du kartus per parą.



Po 52 savaičių gydymo pacientai galėjo toliau atvirai vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto tyrimų PALACE 1, PALACE 2 ir PALACE 3 ilgalaikių tęstinių fazių metu metu; iš viso gydymas truko iki 5 metų (260 savaičių).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ARK) 20 atsaką, procentinė dalis.

Vertinant pagal ARK 20 atsako kriterijus, gydymas apremilastu 16 savaitę reikšmingai pagerino PsA požymius ir simptomus, lyginant su placebo. Pacientų santykis, kuriems atsakas 16 savaitę buvo ARK 20/50/70 (PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 tyrimų metu ir jungtiniai duomenys iš PALACE 1, PALACE 2 ir PALACE 3 tyrimų), kai apremilastas buvo vartojamas po 30 mg du kartus per parą, pateiktas 3 lentelėje. ARK 20/50/70 atsakas išliko ir 24 savaitę.

Tarp pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, atsako ARK 20/50/70 dažnis jungtinių tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 metu išliko 52 savaites (1 pav.).

**3 lentelė. Pacientų santykis, kuriems 16 savaitę nustatytas ARK atsakas, atliekant PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 ir jungtinius tyrimus**

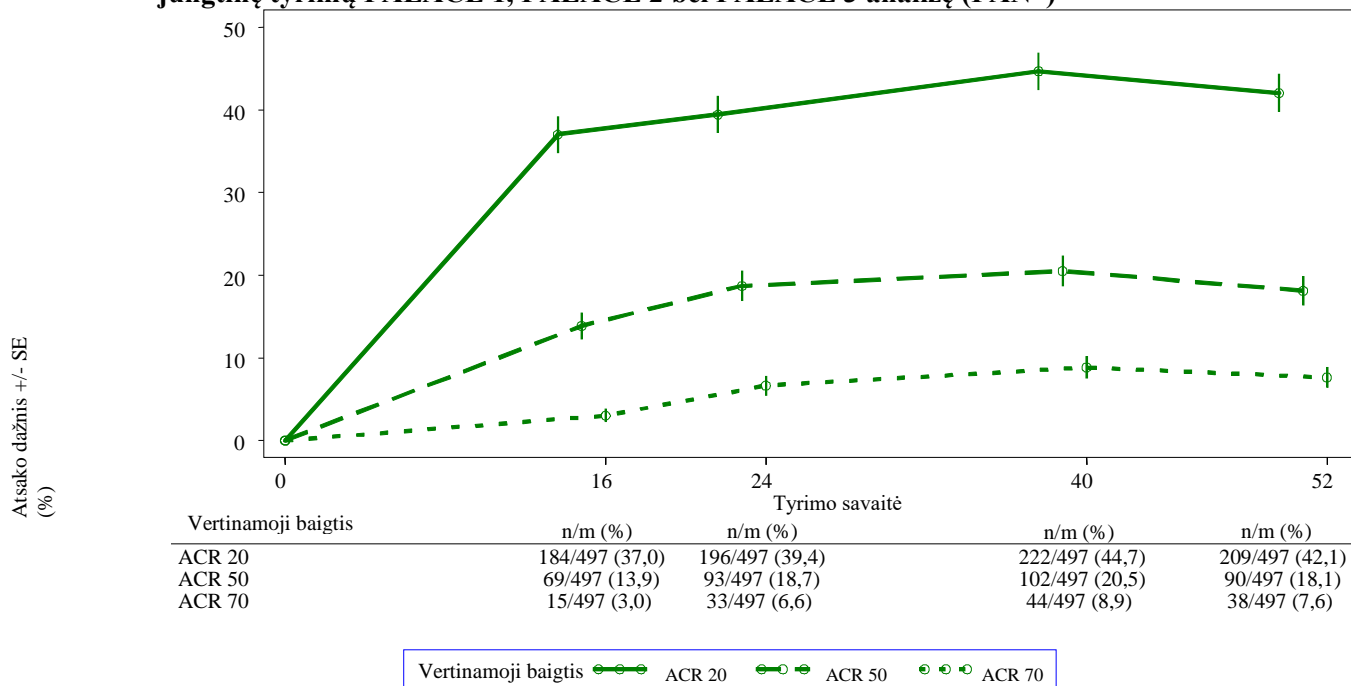
| N <sup>a</sup>            | PALACE 1                                |   | PALACE 2                                |   | PALACE 3                                |   | JUNGTINIAI                              |   |
|---------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                           | <u>Placebas</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>30 mg</u><br><u>apremilasto</u><br><u>du kartus</u><br><u>per parą</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>Placebas</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>30 mg</u><br><u>apremilasto</u><br><u>du kartus</u><br><u>per parą</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>Placebas</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>30 mg</u><br><u>apremilasto</u><br><u>du kartus</u><br><u>per parą</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>Placebas</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> | <u>30 mg</u><br><u>apremilasto</u><br><u>du kartus</u><br><u>per parą</u><br>+/-<br><u>LEMVNR</u> |
|                           | <u>N = 168</u>                          | <u>N = 168</u>  | <u>N = 159</u>                          | <u>N = 162</u>  | <u>N = 169</u>                          | <u>N = 167</u>  | <u>N = 496</u>                          | <u>N = 497</u>  |
| <b>ARK 20<sup>a</sup></b> |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>16 savaitė</b>         | 19,0 %                                  | 38,1 %**  | 18,9 %                                  | 32,1 %*   | 18,3 %                                  | 40,7 %**  | 18,8 %                                  | 37,0 %**  |
| <b>ARK 50</b>             |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>16 savaitė</b>         | 6,0 %                                   | 16,1 %*   | 5,0 %                                   | 10,5 %  | 8,3 %                                   | 15,0 %  | 6,5 %                                   | 13,9 %**  |
| <b>ARK 70</b>             |   |   |   |   |   |   |   |   |
| <b>16 savaitė</b>         | 1,2 %                                   | 4,2 %   | 0,6 %                                   | 1,2 %   | 2,4 %                                   | 3,6 %   | 1,4 %                                   | 3,0 %   |

\*p ≤ 0,01 vartojant apremilastą, palyginti su placebo.

\*\*p ≤ 0,001 vartojant apremilastą, palyginti su placebo.

<sup>a</sup> N yra pacientų, atrinktų atsitiktinių imčių būdu ir gydytų, skaičius.

**1 pav. Santykis pacientų, kuriems iki 52 savaitės nustatytas ARK 20/50/70 atsakas atliekant jungtinę tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 analizę (PAN\*)**



\*PAN -priskirtas atsako nebuvimas. Tiriamieji, kurie anksčiau numatytojo laiko nutraukė dalyvavimą tyrime, ir tiriamieji, apie kuriuos nepakanka duomenų, kad būtų galima aiškiai nustatyti atsako būseną tam tikru metu, yra laikomi tirimaisi, kuriems atsako nebuvo.

Tarp 497 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, 375 (75 %) pacientų šis gydymas vis dar buvo taikomas 52 savaitę. Šiems pacientams ARK 20/50/70 atsakas 52 savaitę buvo atitinkamai 57 %, 25 % ir 11 %. Tarp 497 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, 375 (75 %) pacientai buvo įtraukti į ilgalaikius tęstinius tyrimus, iš jų 221 pacientui (59 %) šis gydymas vis dar buvo taikomas 260 savaitę. Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu ARK atsakas išliko iki 5 metų.

Atsakas, nustatytas apremilastu gydytoje grupėje, buvo panašus pacientams, kartu vartojantiems ir nevartojantiems LEMVNR, įskaitant MTX. Pacientams, anksčiau gydytiems LEMVNR arba biologiniais preparatais, kurie vartojo apremilastą, ARK 20 atsakas 16 savaitę buvo didesnis nei pacientams, vartojusiems placebo.

Panašus ARK atsakas nustatytas pacientams, sergantiems skirtingų potipių PsA, įskaitant distalinį interfalanginį poliartritą (DIP). Pacientų, sergančių mutiliuojančio artrito ir vyraujančio spondilito potipiais, skaičius buvo per mažas, kad būtų galima atlikti reikšmingą įvertinimą.

Atliekant tyrimus PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3, 16 savaitę nustatytas ligos aktyvumo indekso (angl. *Disease Activity Scale, DAS*) 28 pagerėjimas dėl C reaktyvaus baltymo (CRB) ir pacientų, atitikusių modifikuoto PsA atsako kriterijus (PsAAK), dalis apremilasto grupėje buvo didesnė nei placebo grupėje (atitinkamai nominali p vertė  $p \leq 0,0004$ ,  $p \leq 0,0017$ ). Šis pagerėjimas išliko 24 savaitę. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, DAS28 (CRB) indeksas ir PsAAK atsakas išliko iki 52 savaitės.

16 ir 24 savaitę apremilastu gydytiems pacientams nustatytas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikos rodiklių (pvz., patinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų / jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito bei entezito) ir psoriazės pažeistos odos būklės pagerėjimas. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, šis pagerėjimas išliko iki 52 savaitės. Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu klinikinis atsakas išliko, esant tiems patiems periferinio aktyvumo rodikliams ir psoriazės pasireiškimams odoje, iki 5 gydymo metų.

## Funkcinė būklė ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Vertinant tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 ir jungtinių tyrimų 16 savaitės duomenis pagal sveikatos įvertinimo anketos negalios indekso (angl. *disability index of the health assessment questionnaire*, HAQ-DI) pokytį nuo pradinio lygio, apremilastu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas funkcinės būklės pagerėjimas lyginant su placebo. HAQ-DI pagerėjimas išliko 24 savaitę.

Jungtinėje atvirosios fazės tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 analizėje pacientų grupėje, kurioje pacientams nuo pat pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, HAQ-DI pokytis 52 savaitę nuo pradinio lygio buvo -0,333.

Vertinant tyrimus PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 pagal trumposios sveikatos būklės apklausos 2 versijos (angl. *Short Form Health Survey version 2*, SF-36v2) funkcinės būklės (FB) dalies ir lėtinės ligos gydymo funkcijos vertinimo klausimyno – nuovargio dalies (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-fatigue)*) pokytį nuo pradinio lygio, 16 ir 24 savaitę pacientams, gydytiems apremilastu, nustatytas reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas lyginant su placebo. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, funkcinės būklės ir *FACIT - fatigue* pagerėjimas išliko iki 52 savaitės. Pagerėjusi funkcinė būklė, vertinama pagal HAQ-DI ir SF36v2PF dalį, ir *FACIT - fatigue* balai atvirųjų tęstinių tyrimų metu išliko iki 5 gydymo metų.

### *Psoriazė*

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai aklius, placebo kontroliuojamus tyrimus (ESTEEM 1 ir ESTEEM 2), kuriuose dalyvavo iš viso 1 257 vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja (plokšteline) psoriaze sergantys pacientai, kurių pažeisto kūno paviršiaus plotas (KPP) sudarė  $\geq 10$  %, psoriazės ploto ir sunkumo indekso (PPSI) balas buvo  $\geq 12$ , statinio bendro gydytojo vertinimo (angl. *Physicians' Global Assessment*, sPGA) balas buvo  $\geq 3$  (vidutinio sunkumo arba sunkus) ir kurie buvo tinkami gydyti fototerapija arba sistetine terapija.

Šių tyrimų metodologija buvo panaši iki 32 savaitės. Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą arba placebo 16 savaitių (placebu kontroliuojama fazė), o nuo 16 iki 32 savaitės visi pacientai vartojo 30 mg apremilasto du kartus per parą (palaikomoji fazė). Atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje (nuo 32 iki 52 savaitės) pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilastą ir kurių PPSI balas sumažėjo mažiausiai 75 % (PPSI-75) (ESTEEM 1) arba 50 % (PPSI-50) (ESTEEM 2), 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti placebo arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. Pacientai, kuriems atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti placebo ir kuriems 32 savaitę PPSI-75 atsakas išnyko (ESTEEM 1) arba PPSI pagerėjimas sumažėjo 50 %, lyginant su pradiniu (ESTEEM 2), buvo pakartotinai gydomi 30 mg apremilasto du kartus per parą. Pacientai, kuriems iki 32 savaitės nebuvo pasiektas numatytas PPSI atsakas arba kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo, toliau vartojo apremilastą iki 52 savaitės. Visų tyrimo metu buvo leidžiama vartoti vietinius nestiprius kortikosteroidus ant veido, pažastų ir kirkšnių, deguto šampūną ir (arba) salicilo rūgšties preparatus galvos odai. Taip pat 32 savaitę tiriamiesiems, kuriems nebuvo pasiektas PPSI-75 atsakas ESTEEM 1 metu arba PPSI-50 atsakas ESTEEM 2 metu, kartu su 30 mg apremilasto vartojimu du kartus per parą buvo leidžiama vartoti vietinio poveikio vaistus nuo psoriazės ir (arba) naudoti fototerapiją. Po 52 gydymo savaitių pacientai vėl galėjo atvirai vartoti 30 mg apremilasto tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 ilgalaikių tęstinių fazių metu; iš viso gydymas truko iki 5 metų (260 savaitių).

Abiejuose tyrimuose pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas PPSI-75, santykis. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas nulinis (0) arba beveik nulinis (1) sPGA balas, dalis.

Vidutinis pradinis PPSI balas buvo 19,07 (mediana 16,80), pacientų, kurių sPGA balas pradinio įvertinimo metu buvo 3 (vidutinio sunkumo) ir 4 (sunkus), dalis buvo atitinkamai 70,0 % ir 29,8 %, vidutinis pažeistas KPP sudarė 25,19 % (mediana 21,0 %). Maždaug 30 % visų pacientų, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija, ir 54 % anksčiau buvo taikoma tradicinė sisteminė ir (arba) biologinė terapija psoriazei gydyti

(įskaitant nesėkmingą gydymą), 37 % pacientų anksčiau buvo taikoma sisteminė terapija, 30 % – biologinė terapija. Maždaug trečdaliui pacientų anksčiau nebuvo taikoma fototerapija, tradicinė sisteminė arba biologinė terapija. Iš viso 18 % pacientų anksčiau sirgo psoriazinio artritu.

Pacientų, kuriems buvo pasiektas PPSI-50, -75 ir -90 atsakas ir nulinis (0) arba beveik nulinis (1) sPGA balas, santykis pateikiamas žemiau esančioje 4 lentelėje. Vertinant pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas PPSI-75 atsakas, santykį, gydymas apremilastu reikšmingai pagerino vidutinio sunkumo arba sunkios paprastosios psoriazės pažeistos odos būklę lyginant su placebo. Klinikinis pagerėjimas, vertinant pagal sPGA, PPSI-50 ir PPSI-90 atsaką, taip pat nustatytas 16 savaitę. Be to gydymas apremilastu buvo naudingas vertinant daugybinius psoriazės pasireiškimo simptomus, įskaitant niežėjimą, nagų ligą, pažeistą galvos odą bei gyvenimo kokybės rodiklius.

**4 lentelė. Klinikinis atsakas 16 savaitę tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu (VAPa PSDPb)**

|   | ESTEEM 1          |                               | ESTEEM 2          |                               |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
|   | Placebas          | 30 mg du kartus per parą APR* | Placebas          | 30 mg du kartus per parą APR* |
| N   | 282               | 562                           | 137               | 274                           |
| PPSI <sup>c</sup> 75, n (%)                                 | 15 (5,3)          | 186 (33,1)                    | 8 (5,8)           | 79 (28,8)                     |
| sPGA <sup>d</sup> nulinis arba beveik nulinis, n (%)        | 11 (3,9)          | 122 (21,7)                    | 6 (4,4)           | 56 (20,4)                     |
| PPSI 50, n (%)  | 48 (17,0)         | 330 (58,7)                    | 27 (19,7)         | 152 (55,5)                    |
| PPSI 90, n (%)  | 1 (0,4)           | 55 (9,8)                      | 2 (1,5)           | 24 (8,8)                      |
| KPP <sup>e</sup> Procentinis pokytis (%), vidurkis± SN      | - 6,9<br>± 38,95  | - 47,8<br>± 38,48             | - 6,1<br>± 47,57  | -48,4<br>± 40,78              |
| Pokytis pagal Niežėjimo VAS <sup>f</sup> (mm), vidurkis± SN | - 7,3<br>± 27,08  | - 31,5<br>± 32,43             | - 12,2<br>± 30,94 | - 33,5<br>± 35,46             |
| Pokytis pagal DGKI <sup>g</sup> , vidurkis± SN              | - 2,1<br>± 5,69   | - 6,6<br>± 6,66               | -2,8<br>± 7,22    | -6,7<br>± 6,95                |
| Pokytis pagal SF-36 PSI <sup>h</sup> , vidurkis± SN         | - 1,02<br>± 9,161 | 2,39<br>± 9,504               | 0,00 ± 10,498     | 2,58<br>± 10,129              |

\* p < 0,0001 apremilastą lyginant su placebo, išskyrus ESTEEM 2 PPSI 90 ir pokytį pagal SF-36 PSI, čia atitinkamai p = 0,0042 ir p = 0,0078.

<sup>a</sup> VAP = visos analizės populiacija

<sup>b</sup> PSDP = paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

<sup>c</sup> PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas

<sup>d</sup> sPGA = statinis Gydytojo bendras įvertinimas

<sup>e</sup> KPP = kūno paviršiaus plotas

<sup>f</sup> VAS = vizualinė analoginė skalė; 0 = geriausias, 100 = blogiausias

<sup>g</sup> DLQI = dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas, 0 = geriausias, 30 = blogiausias

<sup>h</sup> SF-36 PSI = Medicininių rezultatų tyrimo 36 klausimų trumpojo sveikatos būklės apklausa, Psichinės sveikatos indeksas

Klinikinė apremilasto nauda nustatyta įvairiuose pogrupiuose, apibrėžtuose pagal pradinę demografiją ir pradines klinikinės ligos charakteristikas (įskaitant psoriazės ligos trukmę ir pacientus, anksčiau sirgusius psoriazinio artritu). Klinikinė apremilasto nauda taip pat nustatyta, nepriklausomai nuo ankstesnio vaistų nuo psoriazės vartojimo ir atsako į ankstesnį psoriazės gydymą. Panašus atsako dažnis nustatytas visose svorio grupėse.

Atsakas į apremilastą buvo greitas, iki 2 savaitės psoriazės požymių bei simptomų pagerėjimas, įskaitant PPSI, odos diskomfortą / skausmą ir niežėjimą, buvo reikšmingai geresnis lyginant su placebo. Apskritai PPSI atsakas buvo pasiektas iki 16 savaitės ir išliko iki 32 savaitės.

Abiejuose tyrimuose atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje pacientams, kuriems 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilastą, vidutinis procentinis PPSI pagerėjimas nuo pradinio lygio išliko stabilus (5 lentelė).

**5 lentelė. Išliekantis poveikis tiriamiesiems, kuriems 0 savaitę atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti APR 30 du kartus per parą ir pakartotinai atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti APR 30 du kartus per parą ir nuo 32 savaitės iki 52 savaitės**

| Laikas | ESTEEM 1                                    | ESTEEM 2                                    |
|--------|---|---|
|        | Pacientai, kurie 32 savaitę pasiekė PPSI-75 | Pacientai, kurie 32 savaitę pasiekė PPSI-50 |
|        |   |   |

|  |            |               |               |
|--|------------|---------------|---------------|
| <b>Procentinis pokytis pagal PPSI nuo pradinio lygio, vidurkis (%) ± SN<sup>a</sup></b>              | 16 savaitė | -77,7 ± 20,30 | -69,7 ± 24,23 |
|  | 32 savaitė | -88 ± 8,30    | -76,7 ± 13,42 |
|  | 52 savaitė | -80,5 ± 12,60 | -74,4 ± 18,91 |
| <b>Pokytis pagal DGKI nuo pradinio lygio, vidurkis ± SN<sup>a</sup></b>                              | 16 savaitė | -8,3 ± 6,26   | -7,8 ± 6,41   |
|  | 32 savaitė | -8,9 ± 6,68   | -7,7 ± 5,92   |
|  | 52 savaitė | -7,8 ± 5,75   | -7,5 ± 6,27   |
| <b>Tiriamųjų, kuriems galvos odos psoriazės PGA (ScPGA) yra 0 arba 1, dalis, n/N (%)<sup>b</sup></b> | 16 savaitė | 40/48 (83,3)  | 21/37 (56,8)  |
|  | 32 savaitė | 39/48 (81,3)  | 27/37 (73,0)  |
|  | 52 savaitė | 35/48 (72,9)  | 20/37 (54,1)  |

<sup>a</sup> Įtraukti tiriamieji, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti APR 30 du kartus per parą ir vertė pradinio įvertinimo metu bei vertė po pradinio įvertinimo tirtąją tyrimo savaitę.

<sup>b</sup> N grindžiamas tiriamaisiais, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta vidutinio sunkumo arba sunkesnė galvos odos psoriazė, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti APR 30 du kartus per parą. Tiriamieji, apie kuriuos duomenų nebuvo, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems atsako nebuvo.

Tyrimo ESTEEM 1 metu maždaug 61 % pacientų, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą, 52 savaitę nustatytas PPSI-75 atsakas. Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebą ir kuriems PPSI-75 atsakas buvo mažiausias, 52 savaitę PPSI-75 atsakas buvo 11,7 % pacientų. Laiko iki PPSI-75 atsako praradimo mediana tarp pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti placebą, buvo 5,1 savaitės.

Tyrimo ESTEEM 2 metu maždaug 80,3 % pacientų, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą, 52 savaitę nustatytas PPSI-50 atsakas. Pacientams, kuriems pakartotinai atsitiktinių imčių būdu 32 savaitę buvo skirta vartoti placebą ir kuriems PPSI-50 atsakas buvo mažiausias, 52 savaitę PPSI-50 atsakas buvo 24,2 % pacientų. Laiko mediana iki PPSI pagerėjimo sumažėjimo 50 % 32 savaitę buvo 12,4 savaitės.

Po randomizuoto gydymo nutraukimo 32 savaitę maždaug 70 % tyrimo ESTEEM 1 pacientų ir 65,6 % tyrimo ESTEEM 2 pacientų, pakartotinai pradėjus gydymą apremilastu, vėl pasireiškė PPSI-75 (ESTEEM 1) arba PPSI-50 (ESTEEM 2) atsakas. Dėl tyrimo metodologijos pakartotinio tyrimo trukmė buvo įvairi ir svyravo nuo 2,6 iki 22,1 savaitės.

Tyrimo ESTEEM 1 metu pacientams, kuriems tyrimo pradžioje atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti apremilastą ir kuriems 32 savaitę PPSI-75 atsakas nepasireiškė, nuo 32 iki 52 savaitės buvo leidžiama kartu vartoti vietinio poveikio preparatus ir (arba) taikyti UVB fototerapiją. Vartojant apremilastą kartu su vietinio poveikio preparatais ir (arba) taikant gydymą fototerapija, 52 savaitę PPSI-75 atsakas pasireiškė 12 % pacientų.

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant pagal vidutinį procentinį nagų psoriazės sunkumo indekso (NPSI) pokytį nuo pradinio lygio, 16 savaitę nustatytas reikšmingas nagų psoriazės pagerėjimas (sumažėjimas) apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gydytais pacientais (atitinkamai  $p < 0,0001$  ir  $p < 0,0052$ ). Nuolat apremilastu gydytiems pacientams 32 savaitę nustatytas tolesnis nagų psoriazės gerėjimas.

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant pacientų, kuriems 16 savaitę nustatytas nulinis (0) arba minimalus (1) galvos odos psoriazės bendras gydytojo vertinimo (angl. *Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*, ScPGA) balas, santykį, nustatytas reikšmingas mažiausiai vidutinio sunkumo galvos odos psoriazės ( $\geq 3$ ) pagerėjimas apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gavusiais pacientais ( $p < 0,0001$  abiejų tyrimų metu). Šis pagerėjimas išliko tiriamiesiems, kuriems nuo 32 savaitės iki 52 savaitės pakartotinai skirta vartoti apremilastą (5 lentelė).

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) ir SF-36v2 PSI, apremilastą vartojantiems pacientams nustatytas reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas, lyginant su placebo gydytais pacientais (4 lentelė). Pagerėjimas pagal DGKI išliko iki 52 savaitės tiriamiesiems, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą (5 lentelė). Taip pat tyrimo ESTEEM 1 metu vertinant darbinės veiklos apribojimų anketos (angl. *Work Limitations*

*Questionnaire*, WLQ-25) indeksą, nustatytas reikšmingas pagerėjimas apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gavusiais pacientais.

Tarp 832 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, 443 (53 %) pacientai buvo įtraukti į atviruosius tęstinius tyrimus ESTEEM 1 ir ESTEEM 2, 115 iš šių pacientų (26 %) vis dar buvo taikomas gydymas 260 savaitę. Pacientams, kurie toliau vartojo apremilastą tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 atvirųjų tęstinių fazių metu, PPSI balo, pakitusio KPP, niežėjimo, nagų ir gyvenimo kokybės rodiklių pagerėjimas iš esmės išliko iki 5 metų.

30 mg apremilasto du kartus per parą vartojimo ilgalaikis saugumas pacientams, sergantiems psoriazinio artritu ir psoriaze, buvo vertinamas iš viso iki 5 gydymo metų. Ilgalaikė apremilasto vartojimo patirtis atvirųjų tęstinių tyrimų metu iš esmės buvo panaši kaip 52 savaitžių tyrimų metu.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Apremilastas gerai absorbuojamas, jo absoliutusias biologinis pasisavinimas sudaro maždaug 73 %, didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) pasiekama po vidutiniškai 2,5 valandų laiko medianos ( $t_{max}$ ). Apremilasto farmakokinetika yra tiesinė, vartojant 10-100 mg per parą dozes, sisteminė ekspozicija didėja proporcingai dozei. Vartojant apremilastą kartą per parą, jis kaupiasi minimaliai; vartojant du kartus per parą, sveikų tiriamųjų organizme jo kaupimasis sudaro 53 %, psoriaze sergančių pacientų – 68 %. Vartojant kartu su maistu, biologinis prieinamumas nekinta, todėl apremilastą galima vartoti valgio metu arba atskirai.

### Pasiskirstymas

Apremilasto junginysis su žmogaus plazmos baltymais sudaro maždaug 68 %. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) yra 87 l, tai rodo ekstravaskulinį pasiskirstymą.

### Biotransformacija

Apremilastą plačiai metabolizuoja CYP ir ne CYP sąlygojamais būdais, įskaitant oksidaciją, hidrolizę ir konjugaciją, tai rodo, kad vieno klirenso būdo slopinimas didesnės vaistų tarpusavio sąveikos sukelti neturėtų. Apremilasto oksidacinį metabolizmą daugiausiai sąlygoja CYP3A4, kiek mažiau – CYP1A2 ir CYP2A6. Pavartojus per burną, apremilastas yra pagrindinis cirkuliuojantis komponentas. Apremilastas plačiai metabolizuojamas, atitinkamai tik 3 % ir 7 % skirto pirmtako junginio pašalinama su šlapimu ir išmatomis. Pagrindinis cirkuliuojantis neaktyvus metabolitas yra *O*-demetilinto apremilasto gliukuronido konjugatas (M12). Kadangi apremilastas yra CYP3A4 substratas, vartojant kartu su rifampicinu – stipriu CYP3A4 induktoriumi, mažėja apremilasto ekspozicija.

*In vitro* apremilastas nėra citochromo P450 fermentų inhibitorius arba induktorius. Taigi apremilastas, vartojamas kartu su CYP fermentų substratais, neturėtų veikti veikliųjų medžiagų, kurias metabolizuoja CYP fermentai, klirensą ir ekspoziciją.

*In vitro* apremilastas yra substratas ir silpnas P glikoproteino inhibitorius ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), tačiau kliniškai reikšminga P-gp sąlygojama vaistų sąveika nėra tikėtina.

*In vitro* apremilastas turi mažą arba neturi slopinamojo poveikio ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) organiniam anijonų nešikliui ((angl. *Organic Anion Transporter*, OAT) ir OAT3, organinių katijonų nešikliui (angl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, organinių anijonų pernašos polipeptidui (angl. *Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 ir OATP1B3 arba krūties vėžio atsparumo baltymui (KVAB) ir nėra šių nešiklių substratas. Taigi vartojant apremilastą kartu su vaistais, kurie yra šių nešiklių substratai arba inhibitoriai, kliniškai reikšminga vaistų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

### Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems apremilasto klirensas plazmoje vidutiniškai yra apie 10 l, galutinė pusinės eliminacijos trukmė – maždaug 9 valandos. Išgėrus radioaktyviu izotopu žymėto apremilasto, atitinkamai apie 58 % ir 39 % radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir išmatomis, atitinkamai apie 3 % ir 7 % radioaktyvios dozės apremilasto pavidalu pašalinama su šlapimu ir išmatomis.

### Senyvi pacientai

Apremilastas iširtas jauniems ir senyviems sveikiems tiriamiesiems. Ekspozicija senyviems tiriamiesiems (65-85 metų) yra maždaug 13 % didesnė pagal apremilasto AUC ir maždaug 6 % pagal  $C_{max}$  nei jauniems tiriamiesiems (18-55 metų). Farmakokinetikos duomenų apie vyresnius nei 75 metų tiriamuosius atliekant klinikinius tyrimus nepakanka. Pagyvenusiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

### Inkstų sutrikimas

Reikšmingo apremilasto farmakokinetikos skirtumo tarp tiriamųjų, kuriems buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas nėra ir atitiko sveikų tiriamųjų ( $N = 8$  kiekvienoje grupėje). Šie rezultatai patvirtina, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (mažiau nei 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> arba CLcr < 30 ml/min.), apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą. 8 tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas ir kuriems buvo skirta vienkartinė 30 mg apremilasto dozė, apremilasto AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai maždaug 89 % ir 42 %.

### Kepenų sutrikimas

Vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų sutrikimas apremilasto ir pagrindinio jo metabolito M12 farmakokinetikos neveikia. Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Duomenų apie galimą imunotoksišią, odą dirginantį arba fototoksišią poveikį nėra.

### Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

Atliekant pelių patinų vaisingumo tyrimą, geriamosios 1, 10, 25 ir 50 mg/kg per parą apremilasto dozės poveikio patinų vaisingumui neturėjo; patinų vaisingumui neigiamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) buvo didesnė nei 50 mg/kg per parą (3 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją).

Atliekant bendrą pelių patelių vaisingumo ir toksinio poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, kurio metu buvo duodamos geriamosios 10, 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozės, ilgesnis rujos ciklas ir ilgesnis laikas iki kergimo nustatytas duodant 20 mg/kg ir didesnes paros dozes; vis dėlto visos pelės buvo sukergtos ir vaikingumo rodikliai nepakito. Patelių vaisingumui poveikio nesukelianti dozė (NOEL) buvo 10 mg/kg per parą (1,0 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją).

### Embriono ir vaisiaus vystymasis

Atliekant bendrą pelių patelių vaisingumo ir toksinio poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, kurio metu buvo duodamos geriamosios 10, 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozės, absoliutus ir (arba) santykinis vaikingų patelių širdies svoris buvo padidėjęs duodant 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozes. Padidėjęs ankstyvų rezorbcijų skaičius ir sumažėjęs sukaulėjusių čiurnikaulių skaičius nustatytas duodant 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozes. Duodant 40 ir 80 mg/kg per parą dozes, nustatytas sumažėjęs vaisiaus svoris ir uždelstas kaukolės viršutinio okcipitalinio kaulo kaulėjimas. Pelių vaikingumui ir vystymuisi NOEL buvo 10 mg/kg per parą (1,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją).

Atliekant toksinio poveikio beždžionių embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, geriamosios 20, 50, 200 ir 1 000 mg/kg per parą dozės sukėlė su doze susijusį prenatalinę žūtį (persileidimą), duodant 50 mg/kg per

parą ir didesnes dozes; su tiriamu preparatu susijusio poveikio duodant 20 mg/kg per parą dozę (1,4 karto didesnę už klinikinę ekspoziciją) nenustatyta.

### Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Atliekant prenatalinį ir postnatalinį tyrimą, apremilastas buvo sugirdomas vaikingoms pelių patelėms 10, 80 ir 300 mg/kg per parą dozėmis nuo 6-osios gestacijos dienos (GD) iki 20-osios laktacijos dienos. Duodant 300 mg/kg per parą, nustatytas sumažėjęs vaikų kūno svoris ir svorio prieaugis bei viena mirtis, susijusi su sunkiu jauniklių atsivedimu. Taip pat nustatyti su jauniklių atsivedimu susijusio toksinio poveikio vaikingoms patelėms fiziniai požymiai vienai pelei, duodant po 80 ir 300 mg/kg per parą. Padidėjęs perinatalinių ir postnatalinių jauniklių mirčių skaičius bei sumažėjęs jauniklių kūno svoris pirmąją laktacijos savaitę nustatytas duodant  $\geq 80$  mg/kg per parą dozę ( $\geq 4,0$  karto didesnę už klinikinę ekspoziciją). Su apremilastu susijusio poveikio vaikingumo trukmei, vaikų pelių skaičiui gestacijos laikotarpio pabaigoje, jauniklių vadą atsivedusių pelių skaičiui arba bet kokiam poveikiui jauniklių vystymuisi po 7-osios postnatalinės dienos nenustatyta. Tikėtina, kad pirmąją postnatalinio laikotarpio savaitę nustatytas poveikis jauniklių vystymuisi buvo susijęs su apremilasto sukeliama toksiniu poveikiu (sumažėjusiu jauniklių svoriu ir gyvybingumu) ir (arba) nepakankama patelių priežiūra (didesniu pieno nebuvimu jauniklių skrandyje dažniu). Visas poveikis vystymuisi nustatytas pirmąją postnatalinio laikotarpio savaitę; likusiais laikotarpiais iki ir po nujunkymo su apremilastu susijusio poveikio nenustatyta, įskaitant lytinės brandos, elgsenos, poravimosi, vaisingumo ir gimdos rodiklius. Toksiniam poveikiui vaikingoms pelių patelėms ir F1 kartai NOEL buvo 10 mg/kg per parą dozė (1,3 karto didesnė už klinikinę AUC).

### Kancerogeniškumo tyrimai

Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai su gydymu apremilastu susijusio kancerogeniškumo neparodė.

### Genotoksiškumo tyrimai

Apremilastas nėra genotoksiškas. Apremilastas nesukėlė mutacijų atliekant *Ames* tyrimą arba chromosomų aberacijų laboratorijoje išaugintuose žmogaus periferinio kraujo limfocituose, esant metabolinei aktyvacijai arba jos nesant. Atliekant *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, duodant iki 2 000 mg/kg paros dozes, apremilasto klastogeninio poveikio nenustatyta.

### Kiti tyrimai

Duomenų apie galimą imunotoksinį, odą dirginantį arba fototoksinį poveikį nėra.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Laktozė monohidratas  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis (3350)  
Talkas  
Raudonasis geležies oksidas (E172)



20 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172).

30 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg plėvele dengtos tabletės (gydymo pradžios pakuotė)

PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse yra 27 plėvele dengtos tabletės (4 x10 mg, 4x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse yra 14 plėvele dengtų tablečių, pakuotėje yra 56 tabletės ir 168 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg plėvele dengtos tabletės (gydymo pradžios pakuotė)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/981/002 – pakuotėje yra 56 tabletės

EU/1/14/981/003 – pakuotėje yra 168 tabletės

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. sausio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sulenkiamas dėklas-kortelė, kurioje yra 2 savaitių gydymo pradžios pakuotė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės  
apremilastas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg, 20 mg ar 30 mg apremilasto.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Pradiniam gydymui skirta vaisto pakuotė

Kiekvienoje 27 plėvele dengtų tablečių pakuotėje, skirtoje 2 savaitių gydymui, yra:  
4 plėvele dengtos tabletės po 10 mg  
4 plėvele dengtos tabletės po 20 mg  
19 plėvele dengtų tablečių po 30 mg

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

1 savaitė

2 savaitė

1–7 diena

8–14 diena

*Saulės simbolis rytinei dozei*

*Mėnulio simbolis vakarinei dozei*

Paros dozė nurodyta ant sulenkiamo dėklo-kortelės

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/981/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:



SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**Lizdinė plokštelė (informacija išspausdinta tiesiai ant sulenkiamo dėklo-kortelės, tuščia lizdinė plokštelė sandariai supakuota viduje).**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Otezla 10 mg tabletės  
Otezla 20 mg tabletės  
Otezla 30 mg tabletės

apremilastas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės  
apremilastas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė  
56 plėvele dengtos tabletės  
168 plėvele dengtos tabletės

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/981/002 56 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/14/981/003 168 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Otezla 30 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Otezla 30 mg tabletės  
apremilastas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės**  
apremilastas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Otezla ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Otezla
3. Kaip vartoti Otezla
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Otezla
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Otezla ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Otezla

Otezla sudėtyje yra veikliosios medžiagos apremilasto. Ji priklauso vaistų, vadinamų fosfodiesterazės 4 inhibitoriais, padedančių mažinti uždegimą, grupei.

##### Kam Otezla vartojamas

Otezla vartojamas suaugusiems, kuriems yra toliau nurodytos būklės, gydyti:

- **Aktyvus psoriazinis artritas** – jei negalite vartoti kito tipo vaisto, vadinamo „ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato“ (LEMVNR), arba jei išbandėte vieną iš šių vaistų ir jis nebuvo veiksmingas.
- **Vidutinio sunkumo arba sunki lėtinė paprastoji psoriazė** – jeigu Jums negalima taikyti vieno iš toliau nurodytų gydymo būdų arba jeigu vieną iš jų išbandėte ir jis nebuvo veiksmingas:
  - fototerapija – gydymas, kurio metu tam tikros odos sritys veikiamos ultravioletiniais spinduliais;
  - sisteminė terapija – gydymas, kuris veikia visą kūną, o ne tik vieną sritį, pvz., „ciklosporino“, „metotreksato“ arba „psoraleno“.

##### Kas yra psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, kurią paprastai lydi psoriazė, uždegiminė odos liga.

##### Kas yra paprastoji psoriazė

Psoriazė yra uždegiminė odos liga, dėl kurios ant odos gali atsirasti raudoni, žvynuoti, stori, niežintys, skausmingi lopai, ji taip pat gali pažeisti galvos odą ir nagus.

##### Kaip veikia Otezla

Psoriazinis artritas ir psoriazė paprastai trunka visą gyvenimą ir kol kas nėra išgydomos. Otezla veikia mažindamas organizmo fermento, vadinamo „fosfodiesteraze 4“, dalyvaujančio uždegimo procese, aktyvumą. Mažindamas šio fermento aktyvumą, Otezla gali padėti kontroliuoti uždegimą, susijusį su psoriaziniu artritu ir psoriaze, ir taip mažinti šių būklių požymius bei simptomus.

Sergant psoriaziniu artritu, gydymas Otezla gali pagerinti patinusių ir skausmingų sąnarių būklę bei bendrą fizinę būklę.

Sergant psoriaze, gydymas Otezla sumažina psoriazės pažeistos odos židinius ir kitus šios ligos požymius bei simptomus.

Nustatyta, kad Otezla pagerina psoriaze ar psoriaziniu artritu sergančių pacientų gyvenimo kokybę. Tai reiškia, kad poveikis kasdienei veiklai, santykiams ir kitiems veiksniams turėtų būti mažesnis nei prieš tai.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Otezla

### Otezla vartoti negalima:

- jeigu yra alergija apremilastui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Otezla.

### Simptomai, į kuriuos turėtumėte atkreipti dėmesį

Jei, gydytojo nuomone, sveriate per mažai, ir pastebite, kad gydymo Otezla metu Jūsų kūno svoris netikėtai krenta, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu Jums yra sunkių inkstų sutrikimų, tada rekomenduojama Otezla dozė yra 30 mg **kartą per parą (rytinė dozė)**. Gydytojas nurodys Jums, kaip didinti dozę, pirmą kartą pradėjus vartoti Otezla.

Prieš pradėdant gydymą Otezla informuokite gydytoją, jeigu pasunkėja depresijos simptomai ir atsiranda minčių apie savižudybę ar bandymų nusižudyti, ypač jeigu vartojate kitų vaistų, nes kai kurie jų gali padidinti šio nepageidaujamo poveikio tikimybę. Jūs ar Jus prižiūrintis asmuo taip pat privalote nedelsiant informuoti gydytoją apie visus elgesio ar nuotaikos pasikeitimus ir bet kokias mintis apie savižudybę. Jums taip pat gali pasireikšti nemiga arba liūdna nuotaika.

Jeigu Jums pasireiškia sunkus viduriavimas, pykinimas arba vėmimas, pasitarkite su gydytoju.

### Vaikams ir paaugliams

Otezla vaikams ir paaugliams neištirtas, todėl jo nerekomenduojama vartoti 17 metų ir jaunesniems vaikams bei paaugliams.

### Kiti vaistai ir Otezla

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir vaistams, kuriuos galima įsigyti be recepto, ir augaliniams vaistams. Taip yra dėl to, kad Otezla gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Otezla veikimui.

Prieš pradėdant vartoti Otezla, ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- rifampiciną – antibiotiką, vartojamą tuberkuliozei gydyti;
- fenitoiną, fenobarbitalį ir karbamazepiną – vaistus, kurie vartojami traukuliamas arba epilepsijai gydyti;
- jonažolės preparatą – augalinį vaistą, vartojamą nerimui ir depresijai gydyti.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



Informacijos apie Otezla vartojimą nėštumo metu nepakanka. Kol vartojate šį vaistą, pastoti negalima, todėl reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Otezla metu. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Otezla negalima vartoti žindymo metu.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Otezla gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### Otezla sudėtyje yra laktozės

Otezla sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo angliavandenių). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## 3. Kaip vartoti Otezla

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Kiek vaisto vartoti

- Pirmą kartą pradėję vartoti Otezla, gausite „gydymo pradžios pakuotę“, kurioje nurodytos visos dozės, išvardytos lentelėje toliau.
- „Gydymo pradžios pakuotė“ yra aiškiai paženklinta, siekiant užtikrinti, kad vartotumėte reikiamą tabletę reikiamu metu.
- Gydymas bus pradėdamas nuo mažesnės dozės, kuri per pirmąsias 6 gydymo dienas palaipsniui bus didinama.
- „Gydymo pradžios pakuotėje“ taip pat bus pakankamai tablečių dar 8 dienoms, vartojant rekomenduojamą dozę (7-14 dienomis).
- Rekomenduojama Otezla dozė yra 30 mg, vartojama du kartus per parą, pasibaigus titravimo fazei – viena 30 mg dozė ryte ir viena 30 mg dozė vakare, su maždaug 12 valandų pertrauka, nepriklausomai nuo valgio.
- Tai sudaro bendrą 60 mg paros dozę. Iki 6 dienos pabaigos būsite pasiekę šią rekomenduojamą dozę.
- Pasiekus rekomenduojamą dozę, Jums skiriamose pakuotėse bus tik 30 mg tabletės. Net jei kartosite gydymą, šis laipsniškas dozės didinimo etapas bus tik vieną kartą.

| Diena        | Rytinė dozė          | Vakarinė dozė            | Bendra paros dozė |
|--------------|----------------------|--------------------------|-------------------|
| 1 diena      | 10 mg (rausva)       | <b>Dozės nevertokite</b> | 10 mg             |
| 2 diena      | 10 mg (rausva)       | 10 mg (rausva)           | 20 mg             |
| 3 diena      | 10 mg (rausva)       | 20 mg (ruda)             | 30 mg             |
| 4 diena      | 20 mg (ruda)         | 20 mg (ruda)             | 40 mg             |
| 5 diena      | 20 mg (ruda)         | 30 mg (gelsvai ruda)     | 50 mg             |
| Nuo 6 dienos | 30 mg (gelsvai ruda) | 30 mg (gelsvai ruda)     | 60 mg             |

### Žmonės, kuriems yra sunkių inkstų sutrikimų

Jeigu Jums yra sunkių inkstų sutrikimų, rekomenduojama Otezla dozė yra 30 mg **kartą per parą (rytinė dozė)**. Gydytojas nurodys Jums, kaip didinti dozę, pirmą kartą pradėjus vartoti Otezla.

### Kaip ir kada vartoti Otezla

- Otezla skirtas vartoti per burną.
- Prarykite visą tabletę, geriau užgerdami vandeniu.
- Tabletes galite vartoti valgio metu arba atskirai.
- Vartokite Otezla maždaug tuo pat metu kiekvieną, vieną tabletę ryte ir vieną tabletę vakare.

Jeigu po šešių gydymo mėnesių Jūsų būklė nepagerėjo, pasitarkite su gydytoju.

### Ką daryti pavartojus per didelę Otezla dozę?

Pavartojus per didelę Otezla dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vykti į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį.

### **Pamiršus pavartoti Otezla**

- Pamiršę pavartoti Otezla dozę, vartokite ją iš karto, kai prisiminsite. Jeigu netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės nebevartokite. Vartokite kitą dozę įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Otezla**

- Turite vartoti Otezla tol, kol gydytojas nurodys nustoti vartoti.
- Nenustokite vartoti Otezla, nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Gauta pranešimų apie nedažnus minčių apie savižudybę arba bandymų nusižudyti atvejus (įskaitant savižudybę). Nedelsiant informuokite savo gydytoją apie bet kokius depresijos požymius, mintis apie savižudybę ar bandymus nusižudyti. Jums taip pat gali pasireikšti mieguistumas (dažnas šalutinis poveikis) arba liūdna nuotaika (dažnas šalutinis poveikis).

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- viduriavimas;
- pykinimas.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kosulys;
- nugaros skausmas;
- vėmimas;
- nuovargio pojūtis;
- skrandžio skausmas;
- apetito praradimas;
- dažnas tuštinimasis;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- nevirškinimas arba rėmuo;
- galvos skausmas, migrena arba įtampos galvos skausmas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pvz., peršalimas, sloga, sinusų infekcija;
- plaučių trachėjos uždegimas ir patinimas (bronchitas);
- bendras peršalimas (nosiaryklės uždegimas);
- depresija.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- išbėrimas;
- dilgėlinė (urtikarija);
- svorio mažėjimas;
- alerginė reakcija;
- kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio;
- mintys apie savižudybę arba bandymas nusižudyti.

**Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunki alerginė reakcija (gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti arba ryti).

Sunkaus viduriavimo, pykinimo ir vėmimo komplikacijų rizika gali būti didesnė, jei esate 65 metų ar vyresnis.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Otezla**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės, sulenkiamo dėklo arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Pastebėjus vaisto pakuotės pažeidimą ar matomus sugadinimo požymius, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Otezla sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra apremilastas.
- Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg apremilasto.
- Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.
- Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.
- Tabletės plėvelės sudėtyje yra polivinilo alkoholio, titano dioksido (E171), makrogolio (3350), talko, raudonojo geležies oksido (E172).
- 20 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172).
- 30 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

### **Otezla išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Otezla 10 mg plėvele dengta tabletė yra rausva, rombo pavidalo plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „APR“, kitoje – „10“.

Otezla 20 mg plėvele dengta tabletė yra ruda, rombo pavidalo plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „APR“, kitoje – „20“.

Otezla 30 mg plėvele dengta tabletė yra gelsvai ruda, rombo pavidalo plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „APR“, kitoje – „30“.

### **Pakuočių dydžiai**

- Gydomo pradžios pakuotė yra sulenkiamas dėklas, kuriame yra 27 plėvele dengtos tabletės: 4 x 10 mg tabletės, 4 x 20 mg tabletės ir 19 x 30 mg tablečių.
- Vieno mėnesio standartinėje pakuotėje yra 56 x 30 mg plėvele dengtos tabletės.
- Trijų mėnesių standartinėje pakuotėje yra 168 x 30 mg plėvele dengtos tabletės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.