

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Otezla 10 mg apvalkotās tabletes
Otezla 20 mg apvalkotās tabletes
Otezla 30 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Otezla 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg apremilasta (apremilast).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 57 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Otezla 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg apremilasta.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 114 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Otezla 30 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg apremilasta.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 171 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Otezla 10 mg apvalkotās tabletes

Sārta, rombveida, 8 mm gara 10 mg apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu „APR” vienā pusē un „10” otrā pusē.

Otezla 20 mg apvalkotās tabletes

Brūna, rombveida, 10 mm gara 20 mg apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu „APR” vienā pusē un „20” otrā pusē.

Otezla 30 mg apvalkotās tabletes

Smilškrāsas, rombveida, 12 mm gara 30 mg apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu „APR” vienā pusē un „30” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Psoriātisks artrīts

Otezla, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (DMARD - *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), ir paredzētas aktīva psoriātiska artrīta (PsA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju DMARD terapiju vai tās nepanesība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriāze

Otezla ir paredzētas vidēji smagas vai smagas hroniskas psoriāzes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz citu sistēmisku terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioleto starojumu A (PUVA), vai tā ir kontrindicēta, vai arī ir tās nepanesība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Otezla jāsāk speciālistiem, kuriem ir pieredze psoriāzes vai psoriātiska artrīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā apremilasta deva ir 30 mg, lietojot iekšķīgi divreiz dienā, aptuveni ar 12 stundu starplaiku (no rīta un vakarā), neatkarīgi no uztura. Nepieciešama sākotnējās titrēšanas shēma atbilstoši 1. tabulā norādītajam. Pēc sākotnējās titrēšanas atkārtota titrēšana nav nepieciešama.

1. tabula. Devas titrēšanas shēma

1. diena	2. diena		3. diena		4. diena		5. diena		6. diena un pēc tam	
Priekšpus-diena	Priekšpus-diena	Pēcpus-diena	Priekšpus-diena	Pēcpus-diena	Priekšpus-diena	Pēcpus-diena	Priekšpus-diena	Pēcpus-diena	Priekšpus-diena	Pēcpus-diena
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ja pacients devu ir izlaidis, nākamā deva jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja gandrīz jau pienācis laiks nākamajai devai, izlaista deva nav jālieto, bet parastajā laikā jālieto nākamā deva.

Pivotālos pētījumos lielāko uzlabošanos novēroja ārstēšanās pirmajās 24 nedēļās. Ja pēc 24 nedēļām pacientam nevēro terapeitisku ieguvumu, ārstēšana jāpārskata. Pacienta atbildes reakcija uz ārstēšanu regulāri jānovērtē.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Šai pacientu grupai deva nav jāpielāgo (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens mazāks par 30 ml minūtē, aprēķinot pēc Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) formulas) apremilasta deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā. Šai grupai sākotnējo apremilasta devu ieteicams titrēt, izmantojot tikai 1. tabulā norādīto priekšpusdienas shēmu, bet pēcpusdienas devas ir jāizlaiž (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Apzemilasta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Otezla paredzēta iekšējai lietošanai. Apvalkotās tabletes jānorij veselas, tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Caureja, slikta dūša un vemšana

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagu caureju, sliktu dūšu un vemšanu saistībā ar apzemilasta lietošanu. Lielākā daļa gadījumu radās pirmajās ārstēšanas nedēļās. Dažos gadījumos pacienti tika hospitalizēti. Pacientiem no 65 gadu vecuma var būt augstāks komplikāciju risks. Ja pacientiem attīstās smaga caureja, slikta dūša vai vemšana, var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar apzemilastu.

Psihiskie traucējumi

Apzemilasts ir saistīts ar paaugstinātu psihisko traucējumu, tādu kā bezmiegs un depresija, risku. Pacientiem ar depresiju anamnēzē vai bez tās pēc reģistrācijas periodā novēroti suicidālu domu un uzvedības, tajā skaitā pašnāvības, gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sākot vai turpinot ārstēšanu ar apzemilastu, rūpīgi jāizvērtē riski un ieguvumi, ja pacienti ziņo par bijušiem vai esošiem psihiskiem simptomiem vai ja ir paredzēta vienlaicīga ārstēšana ar citām zālēm, kas varētu izraisīt psihiskus traucējumus. Pacientiem un aprūpētājiem ir jānodrošina norādījumi ziņot zāļu parakstītājam par jebkādam uzvedības vai garastāvokļa izmaiņām un jebkādam suicidālām domām. Ja pacientiem rodas jauni psihiski simptomi vai pasliktinās esošie, vai tiek konstatētas suicidālas domas vai pašnāvības mēģinājums, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar apzemilastu.

Smagi nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Otezla deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar samazinātu ķermeņa masu

Pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā ir pārāk maza ķermeņa masa, tā regulāri jākontrolē. Neizskaidrojamas un klīniski nozīmīgas ķermeņa masa samazināšanās gadījumā, ārstam šie pacienti ir jānovērtē un jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Laktozes saturs

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi lietojot spēcīgu citohroma P450 3A4 (CYP3A4) enzīmu induktoru rifampicīnu, pavājinās apremilasta sistēmiskā iedarbība, tādējādi var zust apremilasta efektivitāte. Tāpēc nav ieteicams kopā ar apremilastu lietot spēcīgus CYP3A4 enzīmu induktorus (piemēram, rifampicīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāles līdzekļus). Vienlaicīgi lietojot apremilastu un vairākas rifampicīna devas, samazinās apremilasta zemlīknes laukums (AUC) un maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) attiecīgi aptuveni par 72% un 43%. Apremilasta iedarbība pavājinās, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu), tāpēc var samazināties klīniskā atbildes reakcija.

Klīniskos pētījumos apremilastu lietoja vienlaicīgi ar lokāliem terapijas līdzekļiem (tajā skaitā kortikosteroīdiem, akmeņogļu darvas šampūnu un salicilskābes preparātiem galvas ādai) un UVB fototerapiju.

Klīniski nozīmīgas ketokonazola un apremilasta mijiedarbības nebija. Apremilastu var lietot vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, ketokonazolu.

Pacientiem ar psoriātisko artrītu farmakokinētisku apremilasta un metotreksāta mijiedarbību nenovēroja. Apremilastu var lietot vienlaicīgi ar metotreksātu.

Apremilasta un etinilestradiolu un norgestimātu saturošu iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētisku mijiedarbību nenovēroja. Apremilastu var lietot vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par apremilasta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Apremilasts ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Apremilasta ietekme uz grūsnību ietvēra embrija/augļa zaudējumu pelēm un pērtiķiem, kā arī samazināta augļa masu un aizkavētu pārkaulošanos pelēm, lietojot devas, kas pārsniedz lielāko pašreiz cilvēkam ieteicamo devu. Šādu ietekmi nenovēroja, ja zāļu iedarbība dzīvniekiem 1,3 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Apremilasts konstatēts peļu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai apremilasts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim, tāpēc apremilastu nedrīkst lietot laikā, kad bērnu baro ar krūti.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem pelēm nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti, ja zāļu iedarbība tēviņiem 3 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, un mātītēm – 1 reizi pārsniedza klīnisko iedarbību. Preklīniskos datus par fertilitāti skatīt 5.3. apakšpunktā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Apremilasts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot apremilastu, ir kuņģa-zarnu trakta (KZT) traucējumi, tajā skaitā caureja (15,7%) un slikta dūša (13,9%). Šīs KZT nevēlamās blakusparādības galvenokārt ir vieglas vai vidēji smagas, par 0,3% caurejas un 0,3% sliktas dūšas gadījumiem ziņoja kā par smagiem. Parasti šīs KZT blakusparādības rodas ārstēšanās pirmajās 2 nedēļās un izzūd 4 nedēļu laikā. Citas biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcijas (8,4%), galvassāpes (7,9%) un saspringuma galvassāpes (7,2%), un lielākoties tās ir vieglas vai vidēji smagas.

Biežākās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tiek pārtraukta pirmo 16 nedēļu laikā, ir caureja (1,7%) un slikta dūša (1,5%) (biežums pamatojas uz 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem).

Paaugstinātas jutības reakcijas novēro retāk (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ar apremilastu ārstētiem pacientiem novērotās blakusparādības norādītas tabulā saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un visu blakusparādību sastopamības biežumu. Katrā orgānu sistēmu klasifikācijas grupā un sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Zāļu izraisītās blakusparādības noteica, pamatojoties uz apremilasta klīniskās izstrādes programmas un pēcreģistrācijas pieredzes datiem. Zāļu izraisīto blakusparādību biežums ir biežums, kas novērots apremilasta grupās četros PsA 3. fāzes pētījumos (n = 1945) vai divos PSOR 2. fāzes pētījumos (n = 1184) (2. tabulā norādīts lielākais sastopamības biežums abos datu kopumos). Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Psoriātiska artrīta (PsA) un/vai psoriāzes (PSOR) blakusparādību kopsavilkums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Bronhīts
		Augšējo elpceļu infekcija
		Nazofaringīts*
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba*
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs Depresija
	Retāk	Suicidālas domas un uzvedība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Migrēna*
		Saspringuma galvassāpes*
		Galvassāpes*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja*
		Slikta dūša*
	Bieži	Vemšana*
		Dispepsija
		Bieža vēdera izeja

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
		Sāpes vēdera augšdaļā*
		Gastroezofageāla refluksa slimība
		Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi Nātrene
	Nav zināmi	Angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Sāpes mugurā*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
Izmeklējumi	Retāk	Ķermeņa masas samazināšanās

* Vismaz viena no šīm blakusparādībām aprakstīta kā nopietna.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Psihiskie traucējumi

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē tika ziņots par retākiem suicidālu domu un uzvedības gadījumiem, savukārt pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par pašnāvību. Pacientiem un aprūpētājiem ir jādod norādījumi ziņot zāļu parakstītājam par jebkādam suicidālām domām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masas zudums

Klīniskos pētījumos regulāri noteica pacientu ķermeņa masu. Novērotais vidējais ķermeņa masas zudums pacientiem, kuri līdz 52 nedēļām ārstēti ar apremilastu, 1,99 kg. Pavisam 14,3% pacientu, kuri saņēma apremilastu, novēroja ķermeņa masas zudumu 5–10%, bet 5,7% pacientu, kuri saņēma apremilastu, novēroja ķermeņa masas zudums virs 10%. Nevienam no šiem pacientiem nebija ķermeņa masas zuduma izraisītu acīmredzamu klīnisku seku. Pavisam 0,1% ar apremilastu ārstēto pacientu ārstēšanu pārtrauca blakusparādības – ķermeņa masas samazināšanās – dēļ.

Papildu brīdinājumu pacientiem, kuriem ārstēšanās sākumā ir pārāk maza ķermeņa masa, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Saskaņā ar pēcreģistrācijas pieredzi gados vecāki pacienti, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, var būt pakļauti augstākam smagas caurejas, sliktas dūšas un vemšanas komplikāciju riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Apremilasta drošums PsA vai PSOR pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav novērtēts.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

PsA vai PSOR klīniskajos pētījumos pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem novērotais drošuma profils bija salīdzināms ar pacientu ar normālu nieru darbību drošuma profilu. Apremilasta drošums PsA vai PSOR pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem klīniskajos pētījumos nav novērtēts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Apremilasts pētīts veselīgiem cilvēkiem, lietojot maksimālo kopējo dienas devu 100 mg (50 mg divreiz dienā) 4,5 dienas, un pierādījumu par devu ierobežojošu toksicitāti nebija. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams uzraudzīt, vai viņam nerodas jebkādas blakusparādību pazīmes un simptomi, un sākt atbilstošu simptomātisku terapiju. Pārdozēšanas gadījumā ieteicama simptomātiska un atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA32

Darbības mehānisms

Apremilasts, iekšķīgi lietojams mazmolekulārs fosfodiesterāzes 4 (PDE4) inhibitors, darbojas šūnās, kur tas modulē iekaisuma un pretiekaisuma mediatoru tīklu. PDE4 ir cikliskajam adenozīna monofosfātam (cAMF) specifiska PDE un dominējošā PDE iekaisuma šūnās. PDE4 inhibīcija paaugstina cAMF līmeni šūnās, kas savukārt, modulējot TNF- α , IL-23, IL-17 un citu iekaisuma citokīnu ekspresiju, nomāc iekaisuma atbildes reakciju. Cikliskais AMF modulē arī pretiekaisuma citokīnu, piemēram, IL-10, līmeni. Šie iekaisuma un pretiekaisuma mediatori ir konstatēti psoriātiska artrīta un psoriāzes gadījumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskos pētījumos pacientiem ar psoriātisko artrītu apremilasts nozīmīgi modulēja, taču ne pilnībā inhibēja olbaltumvielu IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 un TNF- α līmeni plazmā. Pēc 40 nedēļu ilgās ārstēšanas ar apremilastu samazinājās olbaltumvielu IL-17 un IL-23 līmenis plazmā, bet IL-10 līmenis – paaugstinājās. Klīniskos pētījumos pacientiem ar psoriāzi apremilasts samazināja bojātās ādas epidermas biezumu, iekaisuma šūnu infiltrāciju un iekaisumu predisponējošo gēnu, tajā skaitā inducējamās slāpekļa oksīda sintetāzes (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 un IL-8 gēnu, ekspresiju.

Lietojo apremilastu līdz 50 mg divreiz dienā, veselīgiem cilvēkiem QT intervāls nepagarinājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Psoriātisks artrīts

Apremilasta drošumu un efektivitāti vērtēja 3 līdzīga plānojuma daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījums) pieaugušiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neskatoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar mazmolekulārām vai bioloģiskām DMARD. Pavisam pētījumā randomizēja 1493 pacientus, kurus ārstēja ar placebo, 20 mg apremilasta vai 30 mg apremilasta iekšķīgi divreiz dienā.

Šajos pētījumos pacientiem vismaz 6 mēnešus bija diagnosticēts PsA. PALACE 3 pētījumā bija nepieciešams arī viens kritērijiem atbilstošs psoriātisks ādas bojājums (diametrs vismaz 2 cm). Apremilastu lietoja monoterapijas veidā (34,8%) vai kopā ar stabilām mazmolekulāru DMARD devām (65,2%). Pacienti apremilastu lietoja kopā ar vismaz vienu no šādiem līdzekļiem: metotreksātu (MTX, ≤ 25 mg/nedēļā, 54,5%), sulfasalazīnu (SSZ, ≤ 2 g/dienā, 9,0%) un leflunomīdu (LEF; ≤ 20 mg/dienā, 7,4%). Vienlaicīga ārstēšana ar bioloģiskām DMARD, tajā skaitā TNF blokatoriem, nebija atļauta. Šajos 3 pētījumos iekļāva pacientus ar katru PsA apakštipu, tajā skaitā simetrisku poliartrītu (62,0%), asimetrisku oligoartrītu (26,9%), distālo starpfalangu (DIP) locītavu artrītu (6,2%), *arthritis mutilans* (2,7%) un dominējošo spondilīta formu (2,1%). Iekļāva arī pacientus ar jau esošu entezopātiju (63%) vai daktilītu (42%). Pavisam 76,4% pacientu iepriekš bija ārstējušies tikai ar mazmolekulārām

DMARD, un 22,4% pacientu iepriekš bija ārstējušies ar bioloģiskām DMARD, tajā skaitā 7,8% pacientu iepriekšēja terapija ar kādu no bioloģiskām DMARD bijusi neveiksmīga. Vidējais PsA slimības ilgums bija 5 gadi.

Pamatojoties uz pētījuma plānojumu, pacientus, kuriem jutīgo un pietūkušo locītavu skaits 16. nedēļā nebija mazinājies par vismaz 20%, uzskatīja par tādiem, kuriem neradās atbildes reakcija. Placebo saņēmēšos pacientus, kurus uzskatīja par tādiem, kuriem nerodas atbildes reakcija, atkārtoti maskēti randomizēja attiecībā 1:1 apremilasta 20 mg divreiz dienā vai 30 mg divreiz dienā grupā. Visus pārējos ar placebo ārstētos pacientus 24. nedēļā iekļāva apremilasta 20 vai 30 mg divreiz dienā grupā. Pēc 52 nedēļas ilgas ārstēšanas pacienti varēja turpināt atklāti lietot apremilastu 20 mg vai 30 mg PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā, ārstēšanas ilgums kopā bija līdz 5 gadiem (260 nedēļas).

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 16. nedēļā sasniegta atbildes reakcija „20” atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) noteiktiem kritērijiem.

Apremilasta terapijas rezultātā 16. nedēļā, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi uzlabojās PsA pazīmes un simptomi, novērtējot pēc ACR 20 atbildes reakcijas kritērijiem. Pacientu īpatsvars, kuriem apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā 16. nedēļā tika sasniegts ACR 20/50/70 (atbildes reakcijas PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumā, kā arī PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumu apvienotie dati), ir norādīts 3. tabulā. ACR 20/50/70 atbildes reakcija saglabājās 24. nedēļā.

Pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā, ACR 20/50/70 atbildes reakcijas rādītāji apvienotajos PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījuma datos saglabājās līdz 52. nedēļai (1. attēls).

3. tabula. Pacientu īpatsvars ar ACR atbildes reakciju 16. nedēļā PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumā un pēc apvienotajiem pētījumu datiem

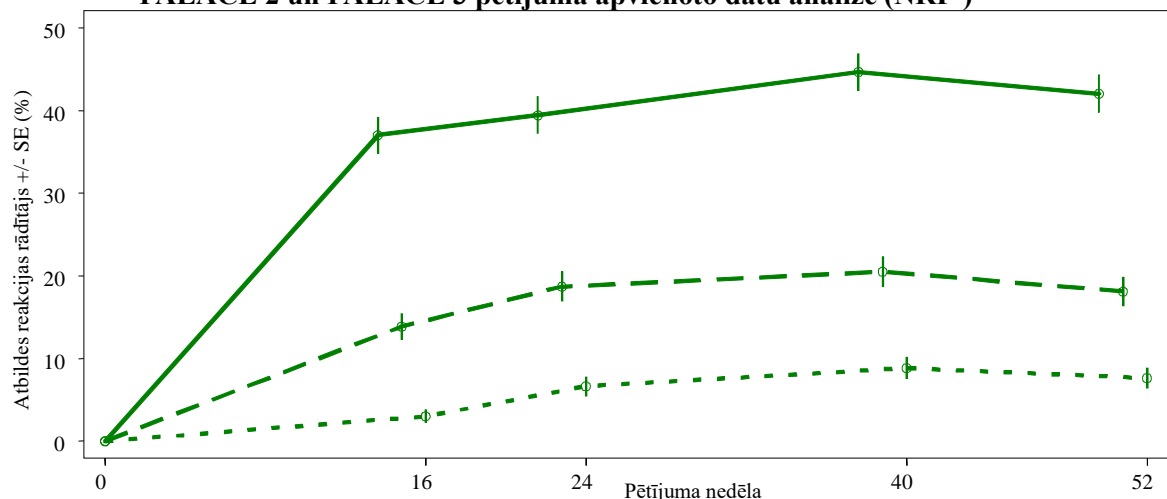
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>APKOPOTIE DATI</u>	
	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMAR</u> <u>D</u> <u>N = 168</u>	<u>Apremilast</u> <u>s 30 mg</u> <u>divreiz</u> <u>dienā</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>N = 168</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMAR</u> <u>D</u> <u>N = 159</u>	<u>Apremilast</u> <u>s 30 mg</u> <u>divreiz</u> <u>dienā +/-</u> <u>DMARD</u> <u>N = 162</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMAR</u> <u>D</u> <u>N = 169</u>	<u>Apremilast</u> <u>s 30 mg</u> <u>divreiz</u> <u>dienā +/-</u> <u>DMARD</u> <u>N = 167</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMAR</u> <u>D</u> <u>N = 496</u>	<u>Apremilast</u> <u>s 30 mg</u> <u>divreiz</u> <u>dienā</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>N = 497</u>
ACR 20^a								
16. nedēļa	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
16. nedēļa	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
16. nedēļa	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

* p ≤ 0,01 apremilastam, salīdzinot ar placebo.

** p ≤ 0,001 apremilastam, salīdzinot ar placebo.

^aN ir randomizēto un ārstēto pacientu skaits.

1. attēls. Pacientu īpatsvars ar ACR 20/50/70 atbildes reakciju līdz 52. nedēļai PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījuma apvienoto datu analizē (NRI*)



Mērķa kritērijs	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)

Mērķa kritērijs — ACR 20 — ACR 50 — ACR 70

* NRI (*none responder imputation*): pacientu bez atbildes reakcijas attiecinājums. Pacienti, kas zāļu lietošanu pārtrauca agrāk pirms noteiktā laika, un pacienti, par kuriem nebija pietiekami daudz datu, lai skaidri noteiktu atbildes reakcijas statusu norādītajā laikā, tika uzskatīti par tādiem, kuriem nav atbildes reakcija.

No 497 pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā, 52. nedēļā 375 (75%) pacienti vēl aizvien bija šajā pašā ārstēšanas grupā. Šiem pacientiem 52. nedēļā ACR 20/50/70 atbildes reakcija bija attiecīgi 57%, 25% un 11%. No 497 pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā, 375 (75%) pacienti iestājās ilgtermiņa pagarinājuma pētījumos, un no tiem 221 pacients (59%) 260. nedēļā vēl aizvien bija šajā pašā ārstēšanas grupā. Atklātajos ilgtermiņa pagarinājuma pētījumos ACR atbildes reakcija saglabājās līdz 5 gadiem.

Ar apremilastu ārstēto pacientu grupā pacientiem, kas vienlaikus saņēma DMARD, tajā skaitā MTX, atbildes reakcija bija tāda pati kā pacientiem, kas tās nesaņēma. Iepriekš ar DMARD vai bioloģiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem, kuri saņēma apremilastu ACR 20 atbildes reakcija bija lielāka nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Līdzīgu ACR atbildes reakciju novēroja pacientiem ar atšķirīgiem PsA apakštipiem, tajā skaitā DIP. Pacientu ar *arthritis mutilans* un predominējošu spondilīta formas apakštipu skaits bija pārāk mazs, lai būtu iespējams nozīmīgs novērtējums.

PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumā apremilasta grupā 16. nedēļā novēroja slimības aktivitātes skalas (*Disease Activity Scale – DAS*) 28 C-reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeņa uzlabošanos un lielāku modificētos PsA atbildes reakcijas kritērijus (*PsA response criteria – PsARC*) sasniegušo pacientu īpatsvaru nekā placebo grupā (attiecīgi nominālā p vērtība: $p \leq 0,0004$, p vērtība: $p < 0,0017$). Šī uzlabošanās saglabājās 24. nedēļā. Pacientiem, kas turpināja ārstēšanos apremilasta grupā, kurā viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 (CRO) novērtējuma punktu skaits un PsARC atbildes reakcija saglabājās līdz 52. nedēļai.

Ar apremilastu ārstētajiem pacientiem 16. un 24. nedēļā novēroja psoriātiskajam artrītam raksturīgu perifērās aktivitātes rādītāju (piemēram, pietūkušu locītavu skaita, sāpīgu/jūtīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta) un psoriāzes izpausmju uz ādas uzlabošanos. Pacientiem, kas turpināja ārstēšanos apremilasta grupā, kurā viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, šī uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai. Klīniskās atbildes reakcijas attiecībā uz tādiem pašiem perifērās aktivitātes rādītājiem un

attiecībā uz psoriāzes izpausmēm uz ādas atklātajos pagarinājuma pētījumos saglabājās līdz 5 gadus ilgā ārstēšanā.

Fiziskā funkcija un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumā 16. nedēļā ar apremilastu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja statistiski nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, ko novērtēja ar veselības stāvokļa novērtējuma anketas invaliditātes indeksa (*disability index of the health assessment questionnaire* – HAQ-DI) izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem datiem. HAQ-DI novērtējuma punktu skaita uzlabšanās saglabājās 24. nedēļā.

Atklāto, 3. fāzes PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumu apvienoto datu analīzē pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā, HAQ-DI novērtējuma punktu skaita izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējiem datiem bija -0,333.

PALACE 1, PALACE 2 un PALACE 3 pētījumā 16. un 24. nedēļā ar apremilastu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, ko novērtēja pēc izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli veselības stāvokļa pašvērtējuma anketas 2. versijas (SF-36v2) fiziskās funkcionēšanas (*physical functioning* – PF) sadaļas un hroniskas slimības terapijas funkcionālā novērtējuma – noguruma skalas (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-fatigue)*) novērtējuma punktu skaitā. Pacientiem, kas turpināja ārstēšanu apremilasta grupā, kurā viņi sākotnēji bija randomizēti pētījuma sākumā, fiziskās funkcionēšanas un *FACIT-fatigue* uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai. Uzlabota fiziskā funkcija, novērtējot ar HAQ-DI un pēc SF36v2PF domēna, kā arī *FACIT-fatigue* novērtējuma punktu skaits atklātajos pagarinājuma pētījumos saglabājās līdz 5 gadus ilgā ārstēšanā.

Psoriāze

Apremilasta drošumu un efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījums), kuros iekļāva kopumā 1257 pacientus ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi un skarto ķermeņa virsmas laukumu (KVL) – $\geq 10\%$, psoriāzes zonu un smaguma pakāpes indeksu (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) – ≥ 12 , statistiskais ārsta veikts vispārējais novērtējums (*Physician Global Assessment* – sPGA) – ≥ 3 (vidēji smags vai smags) un kuriem bija piemērota fototerapija vai sistēmiska terapija.

Šo pētījumu plānojums bija līdzīgs līdz 32. nedēļai. Abos pētījumos pacientus randomizēja attiecībā 2:1 apremilasta 30 mg divreiz dienā lietošanas grupā vai placebo lietošanas grupā 16 nedēļas ilgam posmam (placebo kontrolētā fāze), bet 16.–32. nedēļā visi pacienti saņēma apremilastu 30 mg divreiz dienā (uzturošā fāze). Randomizētās ārstēšanas pārtraukšanas fāzē (32.–52. nedēļa) pacientus, kurus sākotnēji randomizēja apremilasta grupā un kas sasniedza vismaz 75% PASI (PASI-75) novērtējuma punktu skaita samazināšanos (ESTEEM 1) vai 50% PASI (PASI-50) novērtējuma punktu skaita samazināšanos (ESTEEM 2), 32. nedēļā atkārtoti randomizēja placebo vai apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā. Pacientus, kurus atkārtoti randomizēja placebo grupā un kuriem 32. nedēļā zuda PASI-75 atbildes reakcija (ESTEEM 1) vai 50% no PASI uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (ESTEEM 2), atkārtoti ārstēja ar apremilastu 30 mg divreiz dienā. Pacienti, kas līdz 32. nedēļai nerasniedza noteikto PASI atbildes reakciju vai kurus sākotnēji randomizēja placebo grupā, līdz 52. nedēļai turpināja saņemt apremilastu. Pētījumu laikā bija atļauta vāja iedarbīguma lokāli lietojamu kortikosteroīdu lietošana uz sejas, padusēs un cirkšņos, akmeņogļu darvas šampūna un/vai salicilskābes preparātu galvas ādai lietošana. Turklāt pacientiem, kas 32. nedēļā nerasniedza PASI-75 atbildes reakciju ESTEEM 1 pētījumā vai PASI-50 atbildes reakciju ESTEEM 2 pētījumā, papildus ārstēšanai ar apremilastu 30 mg divreiz dienā atļāva izmantot lokāli lietojamās psoriāzes terapijas līdzekļus un/vai fototerapiju.

Pēc 52 nedēļas ilgas ārstēšanas pacienti varēja turpināt atklāti lietot apremilastu 30 mg ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā, ārstēšanas ilgums kopā bija līdz 5 gadiem (260 nedēļas).

Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kas 16. nedēļā sasniedza PASI-75. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars, kas 16. nedēļā sasniedza sPGA vērtējumu „tīrs” (0) vai „gandrīz tīrs” (1).

Vidējais sākotnējais PASI novērtējuma punktu skaits bija 19,07 (mediāna 16,80), to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem sākotnējais sPGA vērtējuma punktu skaits bija 3 (vidēji smags) un 4 (smags), bija attiecīgi 70,0% un 29,8%, vidējais sākotnējais skartais KVL bija 25,19% (mediāna 21,0%). Aptuveni 30% visu pacientu iepriekš psoriāzi bija ārstējuši ar fototerapiju un 54% – ar standarta sistēmisku un/vai bioloģisku terapiju (tajā skaitā neveiksmīga ārstēšana), no tiem 37% iepriekš bija saņēmuši standarta sistēmisku terapiju un 30% – bioloģisku terapiju. Aptuveni viena trešdaļa pacientu iepriekš nebija saņēmuši fototerapiju, standarta sistēmisku vai bioloģisku terapiju. Kopumā 18% pacientu anamnēzē bijis psoriātisks artrīts.

To pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza PASI-50, -75 un -90 atbildes reakciju un sPGA vērtējumu „tīrs” (0) vai „gandrīz tīrs” (1), norādīts tālāk 4. tabulā. Ārstēšanas ar apremilastu rezultātā nozīmīgi uzlabojās vidēji smaga vai smaga psoriāze, ko pierāda to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 16. nedēļā, salīdzinot ar placebo, bija PASI-75 atbildes reakcija. 16. nedēļā novēroja arī klīnisku uzlabošanos, ko novērtēja ar sPGA, PASI-50 un PASI-90 atbildes reakciju. Turklāt apremilasta terapijas ieguvumu konstatēja attiecībā uz daudzām psoriāzes izpausmēm, tajā skaitā niezes, nagu bojājuma, skartās galvas ādas un dzīves kvalitātes novērtējumu.

4. tabula. Klīniskā atbildes reakcija 16. nedēļā ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījumā (FASa LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg divreiz dienā APR*	Placebo	30 mg divreiz dienā APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d „tīrs” vai „gandrīz tīrs”, 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)
KVL procentuālās izmaiņas^e (%), vidējais ± SN	-6,9 ±38,95	-47,8 ±38,48	-6,1 ±47,57	-48,4 ±40,78
Niezes VAS^f izmaiņas (mm), vidējais ± SN	-7,3 ±27,08	-31,5 ±32,43	-12,2 ±30,94	-33,5 ±35,46
DLQI^g izmaiņas, vidējais ± SN	-2,1 ±5,69	-6,6 ±6,66	-2,8 ±7,22	-6,7 ±6,95
SF-36 MCS^h izmaiņas, vidējais ± SN	-1,02 ±9,161	2,39 ±9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ±10,129

* p < 0,0001 apremilastam, salīdzinot ar placebo, izņemot ESTEEM 2 PASI 90 un SF-36 MCS izmaiņas, kur attiecīgi p = 0,0042 un p = 0,0078.

^a FAS = Full Analysis Set (pilnās analīzes kopa).

^b LOCF = Last Observation Carried forward (pēdējā novērojuma datu pārvešana uz priekšu).

^c PASI = Psoriasis Area and Severity Index (psoriāzes zonu un smaguma pakāpes indekss).

^d sPGA = Static Physician Global Assessment (statiskais ārsta veikts vispārējais novērtējums).

^e KVL = ķermeņa virsmas laukums.

^f VAS = Visual Analog Scale (vizuālo analogu skala); 0 = vislabākais, 100 = vissliktākais.

^g DLQI = Dermatology Life Quality Index (dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss); 0 = vislabākais, 30 = vissliktākais.

^h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary (Medicīnisko rezultātu pētījuma 36 punktu īsais veselības stāvokļa pašvērtējums, garīgās veselības komponentes kopsavilkums).

Apremilasta lietošanas klīniskais ieguvums pierādījās daudzās apakšgrupās, kas definētas pēc sākotnējiem demogrāfiskajiem datiem un sākotnējā klīniskās slimības raksturojuma (tajā skaitā psoriāzes ilgums un pacienti ar psoriātisku artrītu anamnēzē). Apremilasta lietošanas klīniskais ieguvums pierādījās arī, neraugoties uz agrāk lietotiem līdzekļiem psoriāzes ārstēšanai un atbildes reakciju uz iepriekšēju psoriāzes ārstēšanu. Līdzīgus atbildes reakcijas rādītājus novēroja pacientiem visā ķermeņa masas rādītāju diapazonā.

Atbildes reakcija uz apremilastu bija ātra, 2. nedēļā, salīdzinot ar placebo, psoriāzes pazīmju un simptomu, tajā skaitā PASI, ādas diskomforta/sāpīguma un niezes, mazināšanās bija nozīmīgi lielāka. Kopumā PASI atbildes reakcijas sasniedza līdz 16. nedēļai, un tās saglabājās līdz 32. nedēļai.

Abos pētījumos vidējā procentuālā PASI uzlabošanās saglabājās stabila, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, randomizētas ārstēšanas pārtraukšanas fāzē pacientiem, kurus 32. nedēļā atkārtoti randomizēja apremilasta grupā (5. tabula).

5. tabula. Iedarbības noturība 0. nedēļā APR 30 divreiz dienā randomizētiem un 32.–52. nedēļā APR 30 divreiz dienā atkārtoti randomizētiem pacientiem

	Laika punkts	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienti, kas 32. nedēļā sasniedza PASI-75	Pacienti, kas 32. nedēļā sasniedza PASI-50
PASI procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem datiem, vidējais (%) ± SN^a	16. nedēļa	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. nedēļa	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. nedēļa	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
DLQI izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vidējais ± SN^a	16. nedēļa	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. nedēļa	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. nedēļa	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Pacientu procentuālais īpatsvars ar galvas ādas psoriāzes PGA (Scalp Psoriasis PGA – ScPGA) ir 0 vai 1, n/N (%)^b	16. nedēļa	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. nedēļa	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. nedēļa	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Iekļauti pacienti, kas 32. nedēļā atkārtoti randomizēti APR 30 divreiz dienā grupā, ar sākotnējā stāvokļa vērtību un ar novērtētajā pētījuma nedēļā iegūto vērtību.

^b N pamatā ir pacienti, kuriem pētījuma sākumā ir vidēji smaga vai smagāka galvas ādas psoriāze un kas 32. nedēļā atkārtoti randomizēti APR 30 divreiz dienā grupā. Pacientus, par kuriem nav datu, uzskatīja par tādiem, kuriem nebija atbildes reakcijas.

ESTEEM 1 pētījumā aptuveni 61% pacientu, kurus 32. nedēļā atkārtoti randomizēja apremilasta grupā, 52. nedēļā bija PASI-75 atbildes reakcija. No tiem pacientiem, kuriem bija vismaz PASI-75 atbildes reakcija un kurus randomizētas ārstēšanas pārtraukšanas fāzē 32. nedēļā atkārtoti randomizēja placebo grupā, 11,7% 52. nedēļā bija PASI-75 atbildes reakcija. Laika mediāna līdz PASI-75 atbildes reakcijas zudumam pacientiem, kurus atkārtoti randomizēja placebo grupā, bija 5,1 nedēļa.

ESTEEM 2 pētījumā aptuveni 80,3% pacientu, kurus 32. nedēļā atkārtoti randomizēja apremilasta grupā, 52. nedēļā bija PASI-50 atbildes reakcija. No tiem pacientiem, kuriem bija vismaz PASI-50 atbildes reakcija un kurus 32. nedēļā atkārtoti randomizēja placebo grupā, 24,2% 52. nedēļā bija PASI-50 atbildes reakcija. Laika mediāna līdz 32. nedēļā novērotās PASI uzlabošanās 50% zudumam bija 12,4 nedēļas.

Pēc randomizētas ārstēšanas pārtraukšanas 32. nedēļā aptuveni 70% pacientu ESTEEM 1 pētījumā un 65,6% pacientu ESTEEM 2 pētījumā atguva PASI-75 (ESTEEM 1) vai PASI-50 (ESTEEM 2) atbildes reakciju pēc tam, kad atsāka ārstēšanos ar apremilastu. Pētījuma plānojuma dēļ atkārtotas ārstēšanas ilgums atšķīrās, tas ilga no 2,6 līdz 22,1 nedēļai.

ESTEEM 1 pētījumā pacientiem, kas pētījuma sākumā bija randomizēti apremilasta grupā un kas 32. nedēļā nesasniedza PASI-75 atbildes reakciju, no 32. līdz 52. nedēļai atļāva vienlaicīgi lietot lokālas terapijas līdzekļus un/vai UVB fototerapiju. No šiem pacientiem 12% PASI-75 atbildes reakciju sasniedza 52. nedēļā, lietojot apremilastu un lokālas terapijas līdzekļus, un/vai fototerapiju.

ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījumā ar apremilastu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, 16. nedēļā novēroja nozīmīgu nagu psoriāzes uzlabošanos (samazināšanos), ko novērtēja ar nagu

psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI) vidējām procentuālām izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (attiecīgi: $p < 0,0001$ un $p = 0,0052$). Pacientiem, kas nepārtraukti ārstējās ar apremilastu, 32. nedēļā novēroja tālāku nagu psoriāzes mazināšanos.

ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījumā ar apremilastu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja vismaz vidēji smagas (≥ 3) galvas ādas psoriāzes nozīmīgu uzlabošanos, ko novērtēja ar to pacientu procentuālo īpatsvaru, kas 16. nedēļā sasniedza ārsta novērotu galvas ādas psoriāzes vispārēju novērtējumu (*Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment* – ScPGA) „tīrs” (0) vai „minimāls” (1) ($p < 0,0001$ abos pētījumos). Pacientiem, kurus 32. nedēļā atkārtoti randomizēja apremilasta grupā, uzlabošanās parasti saglabājās līdz 52. nedēļai (5. tabula).

ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījumā ar apremilastu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja nozīmīgu dzīves kvalitātes uzlabošanos, ko novērtēja ar dermatoloģiskās dzīves kvalitātes indeksu (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI) un SF-36v2 MCS (4. tabula). Pacientiem, kurus 32. nedēļā atkārtoti randomizēja apremilasta grupā, DLQI uzlabošanās saglabājās līdz 52. nedēļai (5. tabula). Turklāt ESTEEM 1 pētījumā ar apremilastu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, panāca nozīmīgu darbspēju ierobežojumu anketas (*Work Limitations Questionnaire* – WLQ-25) indeksa uzlabošanos.

No 832 pacientiem, kurus sākotnēji randomizēja apremilasta 30 mg divreiz dienā grupā, 443 pacienti (53%) iestājās ESTEEM 1 un ESTEEM 2 atklātajā pagarinājuma pētījumā, un no tiem 115 pacienti (26%) 260. nedēļā vēl aizvien saņēma ārstēšanu. Pacientiem, kuri ESTEEM 1 un ESTEEM 2 pētījuma atklātajā pagarinājumā palika apremilasta grupā, PASI novērtējuma punktu skaita, ietekmētā KVL , niezes, nagu un dzīves kvalitātes novērtējuma uzlabošanās parasti saglabājās līdz 5 gadiem.

Apremilasta 30 mg divreiz dienā ilgstošas lietošanas drošumu pacientiem ar psoriātisko artrītu un psoriāzi novērtēja kopējā ārstēšanas ilgumā līdz 5 gadiem. Ilgtermiņa pieredze, lietojot apremilastu atklātos pagarinājuma pētījumos, parasti bija salīdzināma ar pieredzi 52 nedēļas ilgajos pētījumos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Apremilasts labi uzsūcas, absolūtā biopieejamība, lietojot iekšķīgi, ir aptuveni 73%, maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{\max}) sasniedzot pēc mediānā laika (t_{\max}) aptuveni 2,5 stundas. Apremilasta farmakokinētika ir lineāra, sistēmiskā iedarbība palielinās proporcionāli devai intervālā no 10 līdz 100 mg dienā. Uzkrāšanās ir minimāla, ja apremilastu lieto vienreiz dienā, un ir aptuveni 53% veseliem cilvēkiem un 68% pacientiem ar psoriāzi, ja to lieto divreiz dienā. Lietojot kopā ar uzturu, biopieejamība nemainās, tāpēc apremilastu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Aptuveni 68% apremilasta saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Vidējais šķietamais izklijes tilpums (V_d) ir 87 l, kas liecina par ekstravaskulāru izklijedi.

Biotransformācija

Apremilasts plaši metabolizējas, iesaistoties gan CYP, gan ne-CYP, tajā skaitā oksidācijas, hidrolīzes un konjugācijas ceļā, kas liecina, ka viena klīrensa ceļa inhibīcija, iespējams, neradīs izteiktu zāļu mijiedarbību. Apremilasta oksidatīvajā metabolismā galvenokārt iesaistīts CYP3A4, nedaudz to veicina CYP1A2 un CYP2A6. Pēc iekšķīgas lietošanas galvenais cirkulējošais komponents ir apremilasts. Apremilasts plaši metabolizējas, tikai 3% un 7% no uzņemtā primārā savienojuma izdalās attiecīgi ar urīnu un izkārnījumiem. Galvenais cirkulējošais neaktīvais metabolīts ir *O*-demetilēta apremilasta glikuronīda konjugāts (M12). Tā kā apremilasts ir CYP3A4 substrāts, apremilasta iedarbība pavājinās, ja vienlaicīgi lieto rifampicīnu – spēcīgu CYP3A4 induktoru.

In vitro apremilasts nav citohroma P450 enzīmu inhibitori vai induktori. Tāpēc maz ticams, ka vienlaicīga apremilasta lietošana ar CYP enzīmu substrātiem ietekmēs tādu aktīvo vielu klīrensu un iedarbību, kuras metabolizē CYP enzīmi.

In vitro apremilasts ir P-glikoproteīna substrāts un vājš inhibitors ($IC_{50} > 50 \mu M$), tomēr klīniski nozīmīga P-gp mediēta zāļu mijiedarbības nav paredzama.

In vitro apremilastam ir neliela inhibējoša iedarbība uz organisku anjonu transportieri (OAT)1 un OAT3, organisku katjonu transportieri (*Organic Cation Transporter*) (OCT)2, organisku anjonu transportēšanas polipeptīdu (OATP)1B1 un OATP1B3 vai pret krūts vēzi rezistentu proteīnu (*breast cancer resistance protein* – BCRP) vai tādas nav vispār ($IC_{50} > 10 \mu M$), kā arī apremilasts nav šo transportieru substrāts. Tāpēc maz ticams, ka vienlaicīga apremilasta lietošana ar zālēm, kas ir šo transportieru substrāti vai inhibitori, izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību.

Eliminācija

Apremilasta plazmas klīrenss veselīgiem cilvēkiem vidēji ir aptuveni 10 l/h, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas. Pēc radioaktīvi iezīmēta apremilasta iekšķīgas lietošanas aptuveni 58% un 39% radioaktīvā savienojuma izdalās attiecīgi ar urīnu un izkārnījumiem, aptuveni 3% un 7% radioaktīvās devas izdalās kā apremilasts attiecīgi ar urīnu un izkārnījumiem.

Gados vecāki pacienti

Apremilastu pētīja jauniem un gados vecākiem veselīgiem cilvēkiem. Apremilasta iedarbība gados vecākiem cilvēkiem (65–85 gadus veciem) bija aptuveni par 13% lielāka pēc AUC un aptuveni par 6% lielāka pēc C_{max} nekā jauniem cilvēkiem (18–55 gadus veciem). Klīniskos pētījumos iegūto farmakokinētikas datus par cilvēkiem, kas ir vecāki par 75 gadiem, ir maz. Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un atbilstoši veselīgiem cilvēkiem apremilasta farmakokinētikā nav nozīmīgu atšķirību (N = 8 katrā grupā). Iegūtie rezultāti liecina, ka pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Apremilasta deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ mazāks par 30 ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrenss <30 ml/min). 8 pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas saņēma vienu 30 mg apremilasta devu, apremilasta AUC un C_{max} bija attiecīgi par aptuveni 89% un 42% lielāks.

Aknu darbības traucējumi

Apremilasta un tā galvenā metabolīta M12 farmakokinētiku neietekmē vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pierādījumu par imūntoksiskas, ādu kairinošas vai fototoksiskas iedarbības iespējamību nav.

Fertilitāte un agrīnā embrionālā attīstība

Peļu tēviņu fertilitātes pētījumā apremilasts, lietojot iekšķīgi devās 1, 10, 25 un 50 mg/kg dienā, neietekmēja tēviņu fertilitāti; deva, kuru lietojot nenovēro blakusparādības (*no observed adverse effect level* – NOAEL) attiecībā uz tēviņu fertilitāti, bija lielāka par 50 mg/kg/dienā – 3 reizes lielāka par klīniskajā praksē lietoto.

Apvienotā peļu mātišu fertilitātes un embrija/augļa attīstības toksicitātes pētījumā, lietojot iekšķīgi devas 10, 20, 40 un 80 mg/kg dienā, novēroja meklēšanās ciklu un laika līdz pārošanās pagarināšanos, lietojot 20 mg/kg dienā un lielākas devas; tomēr visas peles pārojās, un grūsnības rādītājus tas neietekmēja. Deva, kuru lietojot nenovēroja iedarbību (*no observed effect level* – NOEL), bija 10 mg/kg/dienā (1,0 reizes lielāka par klīniskajā praksē lietoto).

Embrija/augļa attīstība

Apvienotā peļu mātišu fertilitātes un embrija/augļa attīstības toksicitātes pētījumā, lietojot iekšķīgi devas 10, 20, 40 un 80 mg/kg dienā, novēroja dzīvnieku mātišu sirds absolūtās un/vai relatīvās masas palielināšanos, lietojot devas 20, 40 un 80 mg/kg/dienā. Lietojot 20, 40 un 80 mg/kg/dienā, novēroja agrīnas augļa resorbcijas skaita palielināšanos un pēdas pamatnes pārkaulošanās gadījumu samazināšanos. Lietojot 40 un 80 mg/kg/dienā, novēroja augļa masas samazināšanos un aizkavētu galvaskausa pakauša augšējā kaula pārkaulošanos. Mātītes un attīstības NOEL pelēm bija 10 mg/kg/dienā (1,3 reizes lielāka par klīniskajā praksē lietoto).

Embrija/augļa attīstības toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem, lietojot iekšķīgi devas 20, 50, 200 un 1000 mg/kg dienā, palielinājās no devas atkarīga prenatala augļa zaudēšana (aborti), lietojot 50 mg/kg/dienā un lielākas devas; ar pētāmo preparātu saistītu ietekmi uz prenatalu augļa zaudēšanu, lietojot 20 mg/kg/dienā (1,4 reizes lielāka deva par klīniskajā praksē lietoto), nenovēroja.

Prenatālā un postnatālā attīstība

Prenatālā un postnatālā pētījumā grūsnas peles no grūsnības 6. dienas (GD) līdz laktācijas 20. dienai iekšķīgi saņēma apremilastu 10, 80 un 300 mg/kg/dienā. Saņemot 300 mg/kg/dienā, novēroja mātes ķermeņa masas un ķermeņa masas pieauguma samazināšanos, bija arī viens ar grūtām dzemdībām saistīts nāves gadījums. Vienai pelei, lietojot gan 80, gan 300 mg/kg/dienā, novēroja arī ar dzemdībām saistītas toksiskas ietekmes uz mātīti fiziskās pazīmes. Lietojot ≥ 80 mg/kg/dienā ($\geq 4,0$ reizes lielāka deva par klīniskajā praksē lietoto), novēroja mazuļu perinatālās un postnatālās nāves gadījumu palielināšanos, bet laktācijas pirmajā nedēļā –samazinātu mazuļu ķermeņa masu. Ar apremilastu saistītu ietekmi uz grūsnības ilgumu, grūsnu peļu skaitu grūsnības perioda beigās, metienu dzemdējušo peļu skaitu, kā arī ietekmi uz mazuļu attīstību pēc 7. dienas pēc dzemdībām nenovēroja. Iespējams, ka postnatālā perioda pirmajā nedēļā novērotā ietekme uz mazuļu attīstību bija saistīta ar apremilasta izraisīto toksicitāti mazuļiem (samazināta mazuļu masa un dzīvotspēja) un/vai mātes rūpju trūkumu (mazuļu kuņģī biežāk nebija piena). Ietekmi uz attīstību novēroja tikai postnatālā perioda pirmajā nedēļā; pārējos periodos pirms un pēc zīdīšanas pārtraukšanas nenovēroja ar apremilastu saistītu iedarbību, tajā skaitā uz dzimumnobriešanu, uzvedību, pārošanos, fertilitāti un dzemdes parametriem. Pelēm NOEL mātes toksicitātei un F1 paaudzes pēcnācējiem bija 10 mg/kg/dienā (1,3 reizes lielāka par klīnisko AUC).

Kancerogenitātes pētījumi

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām nepierādīja ar apremilasta ārstēšanu saistītu kancerogenitāti.

Genotoksicitātes pētījumi

Apremilasts nav genotoksisks. Apremilasts neizraisīja mutācijas Eimsa testā vai hromosomu aberācijas cilvēka perifēro asiņu limfocītu kultūrā metaboliskas aktivācijas apstākļos vai tad, kad šādu apstākļu nebija. Nepārsniedzot devu 2000 mg/kg/dienā, apremilasts nebija klastogēns *in vivo* peļu kodoliņu testā.

Citi pētījumi

Pierādījumu par iespējamu imūntoksisku, ādu kairinošu vai fototoksisku iedarbību nav.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (3350)
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

20 mg tabletes satur arī dzelzteni dzelzs oksīdu (E172).

30 mg tabletes satur arī dzelzteni dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg apvalkotās tabletes (sākuma komplekts)
PVH/alumīnija folijas blisteri ar 27 apvalkotajām tabletēm (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg apvalkotās tabletes
PVH/alumīnija folijas blisteri ar 14 apvalkotajām tabletēm iepakojumos pa 56 tabletēm un 168 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg apvalkotās tabletes (sākuma komplekts)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg apvalkotās tabletes

EU/1/14/981/002 – iepakojums ar 56 tabletēm

EU/1/14/981/003 – iepakojums ar 168 tabletēm

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 23. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kabatas futrālis, kurā ir terapijas kursa sākuma komplekts 2 nedēļām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Otezla 10 mg apvalkotās tabletes
Otezla 20 mg apvalkotās tabletes
Otezla 30 mg apvalkotās tabletes
apremilast

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg, 20 mg vai 30 mg apremilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Terapijas kursa sākuma komplekts

Katrs 27 apvalkoto tablešu iepakojums 2 nedēļu ārstēšanas shēmai satur:

4 apvalkotās 10 mg tabletes
4 apvalkotās 20 mg tabletes
19 apvalkoto 30 mg tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

1. nedēļa

2. nedēļa

1. diena – 7. diena

8. diena – 14. diena

Saule kā simbols rīta devai.

Mēness kā simbols vakara devai.

Dienas devu skatiet kabatas futrālī.

Iekļaujamais QR kods

www.otezla-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/981/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisters (Informācija nodrukāta tieši uz aptverošā kabatas futrāļa ar iekšā esošo neapdrukāto blisteriepakojumu)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Otezla 10 mg tabletes

Otezla 20 mg tabletes

Otezla 30 mg tabletes

apremilast

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Celgene

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Otezla 30 mg apvalkotās tabletes
apremilast

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg apremilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Iekļaujama QR kods
www.otezla-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/981/002 - 56 apvalkotās tabletes
EU/1/14/981/003 - 168 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Otezla 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Otezla 30 mg tabletes
apremilast

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Celgene

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Otezla 10 mg apvalkotās tabletes
Otezla 20 mg apvalkotās tabletes
Otezla 30 mg apvalkotās tabletes
apremilast

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Otezla un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Otezla lietošanas
3. Kā lietot Otezla
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Otezla
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Otezla un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Otezla

Otezla satur aktīvo vielu apremilastu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par fosfodiesterāzes 4 inhibitoriem, kas palīdz mazināt iekaisumu.

Kādam nolūkam Otezla lieto

Otezla lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir šādi stāvokļi:

- **aktīvs psoriātisks artrīts** – ja nevarat lietot cita veida zāles, ko sauc par slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARD), vai arī ja esat izmēģinājis kādu no šīm zālēm un tās nepalīdzēja;
- **vidēji smaga vai smaga hroniska psoriāze** – ja nevarat lietot kādu no tālāk norādītajiem terapijas veidiem vai arī ja esat izmēģinājis kādu no šiem terapijas veidiem un tas nepalīdzēja:
 - fototerapija – ārstēšana, kuras gadījumā noteiktus ādas apvidus apstaro ar ultravioleto starojumu;
 - sistēmiska terapija – ārstēšana, kas ietekmē visu organismu, nevis tikai vienu vietēju apvidu, piemēram, ar ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu.

Kas ir psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir iekaisīga locītavu slimība, ko parasti pavada psoriāze – iekaisīga ādas slimība.

Kas ir psoriāze

Psoriāze ir iekaisīga ādas slimība, kas var izraisīt uz ādas sarkanus, zvīņveida, biezus, niezošus, sāpīgus plankumus un skart arī galvas ādu un nagus.

Kā Otezla darbojas

Psoriātisks artrīts un psoriāze parasti ir slimība mūža garumā, kas pašlaik nav izārstējama. Otezla mazina organismā esoša fermenta – fosfodiesterāzes 4 – aktivitāti, kas ir iesaistīts iekaisuma procesā. Mazinot šā fermenta aktivitāti, Otezla var palīdzēt kontrolēt ar psoriātisko artrītu un psoriāzi saistīto iekaisumu un tādējādi mazināt šo stāvokļu pazīmes un simptomus.

Ārstējot psoriātisko artrītu ar Otezla, uzlabojas pietūkušu un sāpīgu locītavu stāvoklis un var uzlaboties vispārējā fiziskā funkcionēšana.

Ārstējot psoriāzi ar Otezla, samazinās psoriātiskie ādas plankumi un citas slimības pazīmes un simptomi.

Pierādīts arī, ka pacientiem ar psoriāzi vai psoriātisko artrītu Otezla uzlabo dzīves kvalitāti. Tas nozīmē, ka slimības ietekmei uz ikdienas aktivitātēm, attiecībām un citiem faktoriem vajadzētu būt mazākai nekā iepriekš.

2. Kas Jums jāzina pirms Otezla lietošanas

Nelietojiet Otezla šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret apremilastu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Otezla lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Simptomi, kuriem jāpievērš uzmanība

Ja ārsts uzskata, ka Jums ir pārāk maza ķermeņa masa, un Jūs, ārstējoties ar Otezla, novērojat neparedzētu ķermeņa masas samazināšanos, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi, ieteicamā Otezla deva ir 30 mg **vienreiz dienā (rīta deva)**. Ārsts ar Jums pārrunās, kā palielināt devu, kad pirmo reizi sāksiet lietot Otezla.

Pirms ārstēšanas ar Otezla uzsākšanas informējiet savu ārstu, ja Jums ir depresijas pasliktināšanās simptomi ar pašnāvības domām vai uzvedību, īpaši, ja lietojat jebkādas papildu zāles, jo dažas no tām var palielināt šo blakusparādību iespējamību. Turklāt Jums vai Jūsu aprūpētājam nekavējoties jāinformē ārsts par jebkādam uzvedības vai garastāvokļa izmaiņām vai pašnāvības domām. Jums var būt arī bezmiegs vai depresīvs garastāvoklis.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir smaga caureja, slikta dūša vai vemšana.

Bērni un pusaudži

Otezla bērniem un pusaudžiem nav pētīta, tāpēc bērniem un pusaudžiem līdz 17 gadu vecumam tās nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Otezla

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm. Tas jā dara tāpēc, ka Otezla var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Otezla iedarbību.

Īpaši pirms Otezla lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- rifampicīnu – antibiotisks līdzeklis tuberkulozes ārstēšanai;
- fenitoīnu, fenobarbitālu un karbamazepīnu – zāles krampju vai epilepsijas ārstēšanai;
- asinszāli – augu izcelsmes zāles viegla nemiera un depresijas ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija par Otezla ietekmi uz grūtniecību ir ierobežota. Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, un ārstēšanas laikā ar Otezla Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Otezla nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Otezla neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Otezla satur laktozi

Otezla satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Otezla

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Kad pirmo reizi sāksiet lietot Otezla, Jūs saņemsiet terapijas uzsākšanas komplektu, kurā būs visas nākamajā tabulā norādītās devas.
- Terapijas kursa sākuma komplekts ir skaidri marķēts tā, lai Jūs pareizajā laikā lietu pareizo tableti.
- Ārstēšanās sākumā Jūs lietosiet mazāku devu, kas ārstēšanās pirmajās 6 dienās pakāpeniski tiks palielināta.
- Terapijas kursa sākuma komplektā būs pietiekami daudz ieteicamās devas tablešu arī nākamajām 8 dienām (7.–14. dienai).
- Ieteicamā Otezla deva pēc titrēšanas fāzes ir 30 mg divreiz dienā: viena 30 mg deva no rīta un viena 30 mg deva vakarā, ar apmēram 12 stundu starplaiku, neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Tātad kopējā dienas deva ir 60 mg. Līdz 6. dienas beigām Jūs būsiet sasniedzis šo ieteicamo devu.
- Kad ieteicamā deva ir sasniegta, Jūs saņemsiet tikai 30 mg stipruma tablešu iepakojumus. Šīs devas pakāpeniskas palielināšanas posms Jums būs jāievēro tikai vienreiz. Arī tad, ja atsāksiet ārstēšanu.

Diena	Rīta deva	Vakara deva	Kopējā dienas deva
1. diena	10 mg (sārta)	Nelietojiet devu	10 mg
2. diena	10 mg (sārta)	10 mg (sārta)	20 mg
3. diena	10 mg (sārta)	20 mg (brūna)	30 mg
4. diena	20 mg (brūna)	20 mg (brūna)	40 mg
5. diena	20 mg (brūna)	30 mg (smilškrāsas)	50 mg
No 6. dienas	30 mg (smilškrāsas)	30 mg (smilškrāsas)	60 mg

Cilvēki ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi, ieteicamā Otezla deva ir 30 mg **vienreiz dienā (rīta deva)**. Ārsts ar Jums pārrunās, kā palielināt devu, kad pirmoreiz sāksiet lietot Otezla.

Kā un kad lietot Otezla

- Otezla paredzēta iekšķīgai lietošanai.
- Norijiet tabletes veselās, ieteicams, uzdzerot ūdeni.
- Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Lietojiet Otezla katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā, vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā.

Ja pēc sešu mēnešu ilgas ārstēšanas Jūsu stāvoklis nav uzlabojies, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja esat lietojis Otezla vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Otezla vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Otezla

- Ja esat izlaidis Otezla devu, iedzeriet to, tiklīdz atceraties. Ja gandrīz jau pienācis laiks nākamajai devai, aizmirsto devu vienkārši izlaidiet. Nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Otezla

- Jums jāturpina lietot Otezla, līdz ārsts ieteiks to pārtraukt.
- Nepārtrauciet Otezla lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Ir ziņots par retākiem pašnāvības domu un uzvedības (tajā skaitā pašnāvības) gadījumiem. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas depresijas sajūta, pašnāvības domas vai pašnāvnieciska uzvedība. Jums var būt arī bezmiegs (bieži) vai depresīvs garastāvoklis (bieži).

Ļoti biežas blakusparādības (var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- slikta dūša.

Biežas blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- klepus;
- sāpes mugurā;
- vemšana;
- noguruma sajūta;
- sāpes vēderā;
- ēstgribas zudums;
- bieža vēdera izeja;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- gremošanas traucējumi vai grēmas;
- galvassāpes, migrēna vai saspringuma galvassāpes;
- augšējo elpceļu infekcijas, piemēram, apsaldēšanās, iesnas, deguna blakusdobumu infekcija;
- bronhu gļotādas iekaisums un pietūkums plaušās (bronhīts);
- saaukstēšanās (nazofaringīts);
- depresija.

Retākas blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- izsitumi;
- nātrene;
- ķermeņa masas zudums;
- alerģiska reakcija;
- asiņošana zarnās vai kuņģī;
- pašnāvības domas vai uzvedība.

Blakusparādības ar sastopamību „Nav zināmi” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- smaga alerģiska reakcija (var ietvert sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu).

Ja Jums ir 65 vai vairāk gadi, Jums var būt augstāks smagas caurejas, sliktas dūšas un vemšanas komplikāciju risks.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Otezla

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai kabatas futrāļa, vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt zāļu iepakojuma bojājumu vai atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Otezla satur

- Aktīvā viela ir apremilasts.
- Otezla 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 10 mg apremilasta.
- Otezla 20 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 20 mg apremilasta.
- Otezla 30 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 30 mg apremilasta.
- Citas sastāvdaļas tabletes kodolā ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.
- Tabletes apvalkā ir polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols (3350), talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172).
- 20 mg apvalkotā tablete satur arī dzelteni dzelzs oksīdu (E172).
- 30 mg apvalkotā tablete satur arī dzelteni dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172).

Otezla ārējais izskats un iepakojums

Otezla 10 mg apvalkotā tablete ir sāta, rombveida apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu „APR” vienā pusē un „10” otrā pusē.

Otezla 20 mg apvalkotā tablete ir brūna, rombveida apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu „APR” vienā pusē un „20” otrā pusē.

Otezla 30 mg apvalkotā tablete ir smilškrāsas, rombveida apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu „APR” vienā pusē un „30” otrā pusē.

Iepakojuma lielumi

- Terapijas kursa sākuma komplekts ir iepakots salokāmā futrālī, kas satur 27 apvalkotās tabletes: 4 x 10 mg tabletes, 4 x 20 mg tabletes un 19 x 30 mg tabletes.
- Standarta iepakojumā vienam mēnesim ir 56 x 30 mg apvalkotās tabletes.
- Standarta iepakojumā trim mēnešiem ir 168 x 30 mg apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka un atjaunināta informācija par šīm zālēm ir pieejama, ar viedtālruni noskenējot QR kodu uz ārējā iepakojuma. Tā pati informācija ir pieejama arī tīmekļa vietnē: www.otezla-eu-pil.com.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.