

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Otezla 10 mg filmsko obložene tablete
Otezla 20 mg filmsko obložene tablete
Otezla 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Otezla 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg apremilasta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Otezla 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg apremilasta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Otezla 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg apremilasta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 171 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Otezla 10 mg filmsko obložene tablete

Rožnata 10 mg filmsko obložena tableta v obliki romba, dolžine 8 mm, z vtisnjenim napisom "APR" na eni strani in "10" na drugi strani.

Otezla 20 mg filmsko obložene tablete

Rjava 20 mg filmsko obložena tableta v obliki romba, dolžine 10 mm, z vtisnjenim napisom "APR" na eni strani in "20" na drugi strani.

Otezla 30 mg filmsko obložene tablete

Bež 30 mg filmsko obložena tableta v obliki romba, dolžine 12 mm, z vtisnjenim napisom "APR" na eni strani in "30" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriatični artritis

Zdravilo Otezla, samo ali v kombinaciji z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARDs - Disease Modifying Antirheumatic Drugs), je indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa (PsA) pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na predhodno zdravljenje z DMARD ali ga niso prenašali (glejte poglavje 5.1).

Psoriza

Zdravilo Otezla je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psorize v plakih pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali, je pri njih kontraindicirano ali ne prenašajo drugih vrst systemskega zdravljenja, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo A (PUVA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Otezla morajo uvesti specialisti, ki imajo izkušnje v diagnostiki in zdravljenju psorize ali psoriatičnega artritisa.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek apremilasta je 30 mg peroralno dvakrat na dan, približno 12 ur narazen (zjutraj in zvečer), brez omejitev glede hrane. Potreben je začetni titracijski načrt, kot je prikazan v preglednici 1 v nadaljevanju. Ponovno titriranje po začetnem titriranju ni potrebno.

Preglednica 1. Načrt titriranja odmerka

1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan in naprej	
zjutraj	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Če bolnik izpusti odmerek, mora čimprej vzeti naslednji odmerek. Če je takrat že skoraj čas za naslednji odmerek, naj ne vzame izpuščenega odmerka in naj ob rednem času vzame naslednji odmerek.

Med ključnimi preskušnji so opazili največje izboljšanje v prvih 24 tednih zdravljenja. Če bolnik po 24 tednih ne kaže znakov, da mu zdravljenje koristi, je treba ponovno premisliti o zdravljenju. Bolnikov odziv na zdravljenje je treba ocenjevati v rednih presledkih.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo enačbo) je treba zmanjšati odmerek apremilasta na 30 mg enkrat dnevno. Za začetno titriranje odmerka v tej skupini se priporoča, da se apremilast titrira samo zjutraj, kot je navedeno v preglednici 1, večerni odmerki pa naj se izpustijo (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost apremilasta pri otrocih, starih 0 do 17 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Otezla je za peroralno uporabo. Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele, lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Driska, navzea in bruhanje

Iz obdobja trženja so poročali o hudi driski, navzei in bruhanju, povezanih z uporabo apremilasta. Največ dogodkov se je pojavilo v prvih nekaj tednih zdravljenja. V nekaterih primerih so bili bolniki hospitalizirani. Pri bolnikih, starih 65 let in več, obstaja večje tveganje za pojav zapletov. Če se pri bolniku pojavi huda driska, navzea ali bruhanje, bo morda potrebna prekinitve zdravljenja z apremilastom.

Psihiatrične motnje

Apremilast je povezan s povečanim tveganjem za psihiatrične motnje, kot sta nespečnost in depresivnost. Pri bolnikih z depresijo v anamnezi ali brez nje so opazili primere samomorilnih misli in vedenja, vključno s samomorom (glejte poglavje 4.8). Če bolniki poročajo o predhodnih ali obstoječih psihiatričnih simptomih ali v primeru načrtovanega sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo psihiatrične dogodke, je treba skrbno oceniti tveganja in koristi uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja z apremilastom. Bolnike in skrbnike je treba poučiti, naj o morebitnem spremenjenem vedenju ali razpoloženju in morebitnih samomorilnih mislih obvestijo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo. Če bolniki občutijo nove psihiatrične simptome oziroma se obstoječi poslabšajo, ali če se ugotovi, da imajo samomorilne misli ali so poskusili storiti samomor, se priporoča prekinitve zdravljenja z apremilastom.

Huda okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Otezla zmanjšati na 30 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s premajhno telesno maso

Bolnike, ki imajo v začetku zdravljenja premajhno telesno maso, je treba v rednih presledkih kontrolirati glede njihove telesne mase. V primeru nerazložene in klinično pomembne izgube telesne mase mora te bolnike oceniti zdravnik, v poštev pride prekinitve zdravljenja.

Vsebnost laktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje močnega spodbujevalca encima citokrom P450 3A4 (CYP3A4), rifampicina, je povzročilo zmanjšanje sistemske izpostavljenosti apremilastu, kar lahko povzroči izgubo njegove učinkovitosti. Zato uporaba močnih spodbujevalcev encima CYP3A4 (npr. rifampicina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina in šentjanževke) z apremilastom ni priporočljiva. Sočasno dajanje apremilasta z večkratnimi odmerki rifampicina je povzročilo zmanjšanje površine pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) za približno 72 % in največje serumske koncentracije (C_{max}) apremilasta za približno 43 %. Izpostavljenost apremilastu se zmanjša, kadar ga dajemo sočasno z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicinom), kar lahko zmanjša klinični odziv.

V kliničnih študijah so dajali apremilast sočasno s topikalno terapijo (vključno s kortikosteroidi, šamponom s premogovim katranom in pripravki za lasišče s salicilno kislino) in s fototerapijo z UVB.

Med ketokonazolom in apremilastom ni bilo klinično pomembnih interakcij. Apremilast lahko dajemo sočasno z močnim zaviralcem CYP3A4, na primer ketokonazolom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom ni bilo farmakokinetičnih interakcij med apremilastom in metotreksatom. Apremilast lahko dajemo sočasno z metotreksatom.

Med apremilastom in peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo etinilestradiol in norgestimato, ni bilo farmakokinetičnih interakcij. Apremilast lahko dajemo skupaj s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Preden se lahko uvede zdravljenje, je treba izključiti nosečnost. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo, da preprečijo morebitno nosečnost med zdravljenjem.

Nosečnost

Podatki o uporabi apremilasta pri nosečnicah so omejeni.

Apremilast je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Učinki apremilasta na nosečnost so vključevali izgubo zarodka in ploda pri miših in opicah in zmanjšano telesno maso ploda ter zapoznelo osifikacijo pri miših pri odmerkih, ki so bili večji od trenutno priporočenega največjega odmerka za človeka. Kadar je bila izpostavljenost živali 1,3-krat večja od klinične izpostavljenosti, takih učinkov niso opazili (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Apremilast so našli v mleku miši v obdobju laktacije (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se apremilast ali njegovi presnovki izločajo v materinem mleku pri ljudeh. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato se apremilasta med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Pri ljudeh podatkov o plodnosti ni na voljo. V študijah na živalih niso ugotovili neželenih učinkov na plodnost pri mišjih samcih pri izpostavljenosti, ki je bila trikratnik klinične izpostavljenosti in pri mišjih samicah pri izpostavljenosti, ki je znašala 1-kratnik klinične izpostavljenosti. Za predklinične podatke o plodnosti glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Apremilast nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih pri apremilastu najpogosteje poročajo, so gastrointestinalne (GI) motnje, ki vključujejo drisko (15,7 %) in navzeo (13,9 %). Ti GI neželeni učinki so po izraženosti večinoma blagi do zmerni, o hudi driski poročajo v 0,3 % in o hudi navzei prav tako v 0,3 %. Ti GI neželeni učinki se na splošno pojavljajo v prvih 2 tednih zdravljenja in navadno izzvenijo v 4 tednih. Drugi neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo, vključujejo okužbe zgornjih dihal (8,4 %), glavobol (7,9 %) in tenzijski glavobol (7,2 %) in so po izraženosti večinoma blagi do zmerni.

Najpogostejša neželena učinka, ki privedeta do prekinitve jemanja zdravila v prvih 16 tednih zdravljenja, sta driska (1,7 %) in navzea (1,5 %) (pogostnosti temeljijo na kliničnih študijah 3. faze).

Preobčutljivostne reakcije opazijo občasno (glejte poglavje 4.3).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z apremilastom, so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti za vse neželene učinke. V razvrstitvah organskih sistemov in pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželene učinke zdravila so določili na podlagi podatkov, pridobljenih v programu kliničnega razvoja apremilasta in izkušenj po prihodu zdravila na trg. Pogostnosti neželenih učinkov zdravila so tiste, o katerih so poročali v skupinah z apremilastom v štirih študijah faze III pri PsA (n = 1.945) ali v dveh študijah faze III pri psoriazii (n=1.184) (največje pogostnosti iz enih ali drugih združenih podatkov so prikazane v preglednici 2).

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Povzetek neželenih učinkov pri psoriatičnem artritisu (PsA) in/ali psoriazii (PSOR)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	bronhitis
		okužba zgornjih dihal
		nazofaringitis*
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit*
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost depresija
	občasni	samomorilne misli in vedenje
Bolezni živčevja	pogosti	migrena*
		tenzijski glavobol*
		glavobol*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska*

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
		navzea*
	pogosti	bruhanje*
		dispepsija
		pogosto iztrebljanje
		bolečina v zgornjem delu trebuha*
		gastroezofagealna refluksna bolezen
	občasni	krvavitev v prebavilih
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj urtikarija
	neznana	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečina v hrbtu*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
Preiskave	občasni	zmanjšanje telesne mase

*O vsaj enem od teh neželenih učinkov so poročali, da je bil resen.

Opis izbranih neželenih učinkov

Psihiatrične motnje

V kliničnih študijah in pri izkušnjah v obdobju trženja so poročali o občasnih primerih samomorilnih misli in vedenja, o izvedenem samomoru pa so poročali v obdobju trženja. Bolnike in skrbnike je treba poučiti, naj o morebitnih samomorilnih mislih obvestijo zdravnika, ki je predpisal zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Izguba telesne mase

Telesno maso bolnikov so v kliničnih študijah merili rutinsko. Srednja izmerjena izguba mase pri bolnikih, zdravljenih z apremilastom do 52 tednov, je bila 1,99 kg. Skupno je 14,3 % bolnikov, ki so prejeli apremilast, opazilo zmanjšanje telesne mase med 5 in 10 %, medtem ko je 5,7 % bolnikov, ki so prejeli apremilast, opazilo izgubo telesne mase, večjo od 10 %. Nobeden od teh bolnikov ni imel očitnih kliničnih posledic, ki bi jih povzročila izguba telesne mase. V celoti je 0,1 % bolnikov, zdravljenih z apremilastom, prekinilo zdravljenje zaradi neželenega učinka zmanjšane telesne mase. Oglejte si tudi dodatna opozorila v poglavju 4.4 za bolnike, ki imajo v začetku zdravljenja premajhno telesno maso.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Izkušnje iz obdobja trženja kažejo, da lahko pri starejših bolnikih, starih ≥ 65 let, obstaja večje tveganje za pojav zapletov s hudo drisko, navzeo in bruhanjem (glejte poglavje 4.4.).

Bolniki z okvaro jeter

Varnosti apremilasta pri bolnikih s PsA ali PSOR, ki imajo okvaro jeter, niso ocenjevali.

Bolniki z okvaro ledvic

V kliničnih študijah PsA ali PSOR je bil varnostni profil, ki so ga opazili pri bolnikih z blago okvaro ledvic, primerljiv tistemu pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s PsA ali PSOR z zmerno ali hudo okvaro ledvic varnosti apremilasta v kliničnih študijah niso ocenjevali.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Apremilast so proučevali pri zdravih preskušancih v največjem celotnem dnevnem odmerku 100 mg (uporabljen v odmerku 50 mg dvakrat na dan) 4,5 dni brez znakov toksičnosti, ki bi omejevala odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljamo glede vseh znakov ali simptomov neželenih učinkov in začnemo z ustreznim simptomatskim zdravljenjem. V primeru prevelikega odmerjanja se svetuje simptomatska in podporna oskrba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA32

Mehanizem delovanja

Apremilast, peroralni nizkomolekularni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), deluje intracelularno z moduliranjem mreže mediatorjev, ki pospešujejo in zavirajo vnetje. PDE4 je fosfodiesteraza, specifična za ciklični adenzinmonofosfat (cAMP), in prevladujoča fosfodiesteraza v vnetnih celicah. Inhibicija PDE4 zviša koncentracijo intracelularnega cAMP, ki nato zmanjša vnetni odziv z moduliranjem ekspresije TNF- α , IL-23, IL-17 in drugih vnetnih citokinov. Ciklični AMP tudi modulira koncentracije protivnetnih citokinov, npr. IL-10. Ti mediatorji, ki pospešujejo in zavirajo vnetje, so vpleteni v psoriatični artritis in psoriaro.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je apremilast signifikantno moduliral plazemske koncentracije beljakovin IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 in TNF- α , ni jih pa popolnoma inhibiral. Po 40 tednih zdravljenja z apremilastom sta se zmanjšali koncentraciji plazemskih beljakovin IL-17 in IL-23, koncentracija IL-10 pa se je zvečala. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s psoriaro je apremilast zmanjšal debelino povrhnjice kožnih lezij, infiltracijo vnetnih celic in ekspresijo genov, ki pospešujejo vnetje, vključno s tistimi za inducibilno sintazo dušikovega oksida (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 in IL-8.

Apremilast, ki so ga dajali v odmerkih do 50 mg dvakrat dnevno, pri zdravih preskušancih ni podaljševal intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriatični artritis

Varnost in učinkovitost apremilasta so ovrednotili v treh podobno zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (študije PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3) pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA (≥ 3 otekli sklepi in ≥ 3 občutljivi sklepi) kljub predhodnemu zdravljenju z nizkomolekularnimi ali biološkimi DMARDs. V študije je bilo vključenih 1.493 bolnikov, ki so po randomizaciji prejeli placebo ali dvakrat dnevno apremilast 20 mg ali apremilast 30 mg.

Bolniki so imeli potrjeno diagnozo PsA vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študije. V študiji PALACE 3 so morali imeti bolniki tudi eno psoriatično kožno lezijo (vsaj 2 cm v premeru). Apremilast so uporabljali kot monoterapijo (34,8 %) ali v kombinaciji s stabilnimi odmerki nizkomolekularnih DMARDs (65,2 %). Bolniki so prejeli apremilast v kombinaciji z enim ali več od naslednjih zdravil: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg/teden, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/dan, 9,0 %) in leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/dan, 7,4 %). Sočasno zdravljenje z biološkimi DMARDs, vključno z zaviralci TNF, ni bilo dovoljeno. V te 3 študije vključeni bolniki so imeli vse podtipse PsA, vključno s simetričnim poliartritisom (62,0 %), asimetričnim oligoartritisom (26,9 %), artritisom distalnih interfalangealnih (DIP) sklepov (6,2 %), artritisom mutilansom (2,7 %) in predominantnim spondilitisom (2,1 %). Vključili so tudi bolnike z entezopatijo (63 %) ali daktilitisom (42 %). Skupno 76,4 % bolnikov je bilo pred vključitvijo zdravljenih le z nizkomolekularnimi DMARDs, 22,4 % bolnikov pa se je prej zdravilo z biološkimi DMARDs, kar vključuje 7,8 % bolnikov, pri katerih predhodno zdravljenje z biološkim DMARD ni bilo uspešno. Mediana trajanja bolezni PsA je bila 5 let.

Na podlagi zasnove študij so v 16. tednu bolnike, pri katerih se število občutljivih in oteklih sklepov ni zmanjšalo vsaj za 20 %, opredelili kot neodzivne na zdravljenje. Bolnike na placebo, ki so jih opredelili za neodzivne na zdravljenje, so v razmerju 1:1 še enkrat slepo randomizirali na apremilast 20 mg dvakrat na dan ali 30 mg dvakrat na dan. Po 24 tednih so vsem preostalim bolnikom, ki so prejeli placebo, začeli dajati apremilast 20 mg ali 30 mg dvakrat na dan. Po 52 tednih zdravljenja so bolniki lahko nadaljevali z odprtim apremilastom v odmerku 20 mg ali 30 mg v dolgoročno podaljšanih študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3, tako da je zdravljenje v celoti trajalo do 5 let (260 tednov).

Primarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ACR 20 po American College of Rheumatology (ACR).

V 16. tednu je zdravljenje z apremilastom povzročilo signifikantno izboljšanje znakov in simptomov PsA, ocenjeno s kriteriji odziva po ACR 20, v primerjavi s placebo. Delež bolnikov, pri katerih je prišlo v 16. tednu zdravljenja z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno do odzivov ACR 20/50/70 (odzivi v študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 ločeno ter združeni podatki za študije PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3), je prikazan v preglednici 3. Odzivi ACR 20/50/70 so bili nadalje prisotni v 24. tednu zdravljenja.

Med bolniki, ki so bili v začetku randomizirani na zdravljenje z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno, so odzivi ACR 20/50/70 v združenih študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 trajali do 52. tedna zdravljenja (slika 1).

Preglednica 3. Delež bolnikov z odzivi po ACR v 16. tednu v študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 ločeno in združeni iz vseh treh študij.

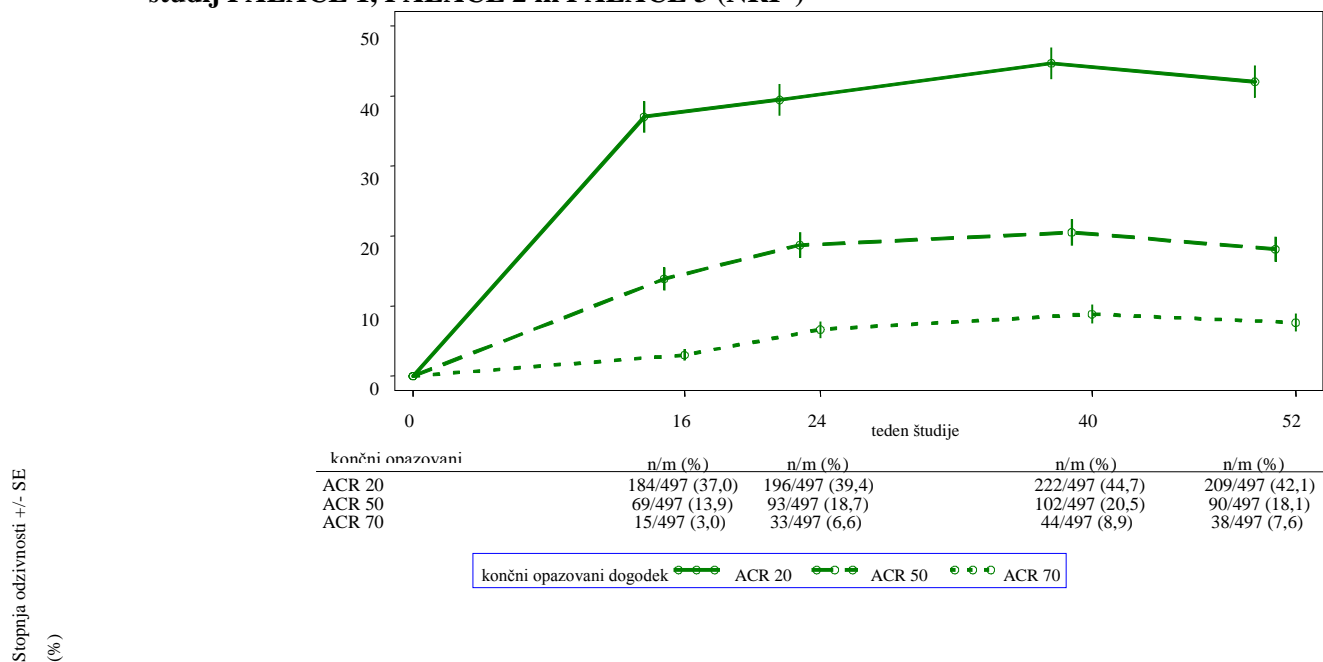
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ZDRUŽENE	
	placebo +/- DMARDs	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs	placebo +/- DMARDs	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs	placebo +/- DMARDs	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs	placebo +/- DMARDs	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs
N^a	<u>N=168</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>
ACR 20^a								
16. teden	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
16. teden	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
16. teden	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p $\leq 0,01$ za apremilast proti placebo.

**p $\leq 0,001$ za apremilast proti placebo.

^aN je število randomiziranih in zdravljenih bolnikov.

Slika 1. Delež bolnikov z odzivom ACR 20/50/70 do 52. tedna z analizo podatkov združenih študij PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 (NRI*)



*NRI: opredeljeni kot neodzivni (None Responder Imputation). Preskušance, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji, in preskušance, ki niso imeli dovolj podatkov za dokončno opredelitev stopnje odziva na zdravljenje v določeni časovni točki, so opredelili kot neodzivne.

Od 497 bolnikov, ki so bili v začetku randomizirani na apremilast 30 mg dvakrat dnevno, se je 375 (75 %) bolnikov v 52. tednu še vedno zdravilo. Pri teh bolnikih so bili odzivi ACR 20/50/70 po 52 tednih 57 %, 25 % oziroma 11 %. Od 497 bolnikov, ki so bili v začetku randomizirani na apremilast 30 mg dvakrat na dan, se je 375 bolnikov (75 %) vključilo v dolgoročne podaljšane študije, in od teh se je 221 bolnikov (59 %) v 260. tednu še vedno zdravilo. Odzivi ACR so v dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah trajali do 5 let.

Odzivi, ki so jih opazili v skupini, zdravljeni z apremilastom, so bili podobni pri bolnikih, ki niso in ki so sočasno prejeli DMARDs, vključno z MTX. Bolniki, predhodno zdravljeni z DMARDs ali biološkimi zdravili, ki so prejeli apremilast, so po 16 tednih dosegli večji odziv ACR 20 kot bolniki, ki so prejeli placebo.

Podobne odzive po ACR so opazili pri bolnikih z različnimi podtipi PsA, vključno z DIP. Pri bolnikih z artritisom mutilansom in prevladujočimi podtipi spondilitisa je bilo število premajhno za smiselno oceno.

V študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 so bila po 16 tednih izboljšanja na lestvici aktivnosti bolezni (DAS - Disease Activity Scale) 28 C-reaktivni protein (CRP) in v deležu bolnikov, ki so dosegli merila modificiranega odziva PsA (PsARC), večja v skupini z apremilastom v primerjavi s placebom (nominalna vrednost p je bila $p \leq 0,0004$ oziroma $p \leq 0,0017$). Ta izboljšanja so po 24 tednih še vedno trajala. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju z apremilastom, na katerega so bili randomizirani že v začetku študije, sta oba parametra, to je rezultat DAS28 (CRP) in odziv PsARC po 52 tednih še vedno trajala.

Pri bolnikih, zdravljenih z apremilastom, so v 16. in 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti, značilne za psoriatični artritis (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis), in kožnih znakov psoriarze. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju z apremilastom, na katerega so bili randomizirani v začetku študije, je to izboljšanje po 52 tednih še vedno trajalo.

Klinični odzivi so trajali v istih parametrih periferne aktivnosti in v kožnih manifestacijah psoriarze v odprtih podaljšanih študijah do 5 let zdravljenja.

Telesne funkcije in z zdravjem povezana kakovost življenja

Bolniki, zdravljeni z apremilastom, so pokazali statistično signifikantno izboljšanje telesnih funkcij, ocenjeno s spremembo od izhodišča, s pomočjo indeksa invalidnosti vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - disability index of the health assessment questionnaire) v primerjavi s placebom po 16 tednih v študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 in v združenih študijah. Izboljšanje rezultatov HAQ-DI je po 24 tednih še vedno trajalo.

Pri bolnikih, ki so bili v začetku randomizirani na zdravljenje z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno, je bila v 52. tednu v združeni analizi odprte faze študij PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 v tej skupini sprememba rezultata HAQ-DI od izhodišča -0,333.

V študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 so dokazali pomembno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja. Merili so spremembe v telesnem delovanju (PF - Physical Functioning) s pomočjo kratkega vprašalnika o zdravstvenem stanju, verzija 2 (SF-36v2), in funkcijsko oceno zdravljenja kronične bolezni – utrujenost (FACIT – utrujenost; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pri bolnikih, zdravljenih z apremilastom v primerjavi s placebom, od izhodišča do 16. in 24. tedna. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju z apremilastom, na katerega so bili randomizirani v začetku študije, se je izboljšanje telesnega delovanja in FACIT-utrujenost ohranilo do vključno 52. tedna.

Izboljšano telesno delovanje, ocenjeno s HAQ-DI in domeno SF36v2PF, in rezultati FACIT-utrujenost so trajali v odprtih podaljšanih študijah do 5 let zdravljenja.

Psoriza

Varnost in učinkovitost apremilasta so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom (študiji ESTEEM 1 in ESTEEM 2), v katerih je bilo vključenih vsega skupaj 1.257 bolnikov z zmerno do hudo psorizo v plakih, ki so imeli prizadete $\geq 10\%$ telesne površine (BSA - Body Surface Area), rezultat indeksa površine in jakosti psorize (PASI - Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , statično zdravnikovo splošno oceno (sPGA - static Physician Global Assessment) ≥ 3 (zmerna ali huda), in ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje.

Ti študiji sta bili do 32. tedna podobno oblikovani. V obeh študijah so bolnike randomizirali v razmerju 2:1 na apremilast 30 mg dvakrat dnevno ali placebo za 16 tednov (s placebom nadzorovana faza), od 16. do 32. tedna pa so vsi bolniki prejeli apremilast 30 mg dvakrat dnevno (vzdrževalna faza). Med fazo odtegnitve randomiziranega zdravljenja (od 32. do 52. tedna) so bolnike, ki so bili prvotno randomizirani na apremilast in so dosegli vsaj 75-odstotno izboljšanje rezultata PASI (PASI 75) (ESTEEM 1) ali 50-odstotno izboljšanje rezultata PASI (PASI 50) (ESTEEM 2), v 32. tednu ponovno randomizirali na placebo oziroma na apremilast 30 mg dvakrat dnevno. Bolnike, ki so bili ponovno randomizirani na placebo in ki so izgubili odziv PASI 75 (ESTEEM 1) ali ki so izgubili odziv PASI 50 (ESTEEM 2) v 32. tednu v primerjavi z izhodiščem, so še enkrat zdravili z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno. Bolniki, ki do 32. tedna niso dosegli navedenega odziva PASI ali ki so bili v začetku randomizirani na placebo, so do 52. tedna ostali na apremilastu. Ves čas študij je bila dovoljena uporaba šibkih lokalnih kortikosteroidov na obrazu, v pazduhah in dimljah, šampona s premogovim katranom in/ali pripravkov za lasišče s salicilno kislino. Preskušanci, ki do 32. tedna niso dosegli odziva PASI 75 v študiji ESTEEM 1 ali odziva PASI 50 v študiji ESTEEM 2, so smeli poleg zdravljenja z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno uporabljati lokalna zdravila za psorizo in/ali fototerapijo.

Po 52 tednih zdravljenja so lahko bolniki nadaljevali z odprtim apremilastom v odmerku 30 mg v dolgoročnem podaljšanju študij ESTEEM 1 in ESTEEM 2, tako da je zdravljenje v celoti trajalo do 5 let (260 tednov).

V obeh študijah je bil primarni končni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so do 16. tedna dosegli PASI 75. Najpomembnejši sekundarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli rezultat sPGA brez vidnih bolezenskih sprememb (0) ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb (1).

Srednji rezultat PASI v izhodišču je bil 19,07 (mediana 16,80), delež bolnikov z rezultatom sPGA 3 (zmerna) in 4 (huda) v izhodišču je bil 70,0 % oziroma 29,8 %, s povprečno BSA v izhodišču 25,19 % (mediana 21,0 %). Približno 30 % vseh bolnikov je prejelo predhodno fototerapijo, 54 % pa je prejelo predhodna konvencionalna sistemska in/ali biološka zdravila za zdravljenje psoriaze (z neuspehi zdravljenja vred), od tega jih je 37 % prejelo predhodno konvencionalno sistemske terapije, 30 % pa predhodno biološko terapijo. Približno ena tretjina bolnikov ni prejela predhodne fototerapije, konvencionalne sistemske ali biološke terapije. Vsega skupaj je 18 % bolnikov imelo anamnezo psoriatičnega artritisa.

Delež bolnikov, ki so dosegli odzive PASI 50, PASI 75 in PASI 90 ter rezultat sPGA brez vidnih bolezenskih sprememb (0) ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb (1), so prikazani v preglednici 4 v nadaljevanju. Zdravljenje z apremilastom je povzročilo signifikantno izboljšanje zmerne do hude psoriaze v plakih, na kar kaže delež bolnikov z odzivom PASI 75 po 16 tednih zdravljenja v primerjavi s placebom. Po 16 tednih zdravljenja je bilo dokazano tudi klinično izboljšanje, merjeno z odzivi sPGA, PASI 50 in PASI 90. Poleg tega je apremilast pokazal koristnost zdravljenja pri številnih manifestacijah psoriaze, vključno s pruritusom, psoriazo nohtov, psoriazo lasišča in merilih kakovosti življenja.

Preglednica 4. Klinični odziv v 16. tednu v študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	placebo	30 mg dvakrat na dan APR*	placebo	30 mg dvakrat na dan APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d brez vidnih bolezenskih sprememb ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb, 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)
odstotna sprememba BSA^e (%) povprečje ± SD	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
sprememba pruritusa VAS^f (mm), povprečje ± SD	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ± 35,46
sprememba DLQI^g, povprečje ± SD	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
sprememba SF-36 MCS^h, povprečje ± SD	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 za apremilast proti placebo, razen za PASI 90 in spremembo v SF-36 MCS v študiji ESTEEM 2, kjer je bil p = 0,0042 oziroma p = 0,0078.

^a FAS = celotni nabor za analizo (Full Analysis Set)

^b LOCF = zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried forward)

^c PASI = indeks površine in jakosti psoriaze (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = statična zdravnikova splošna ocena (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = telesna površina (Body Surface Area)

^f VAS = vizualna analogna lestvica (Visual Analog Scale); 0 = brez srbenja, 100 = močno srbenje

^g DLQI = dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index); 0 = brez vpliva, 30 = zelo velik vpliv

^h SF-36 MCS = kratek vprašalnik o zdravstvenem stanju s 36 postavkami, povzetek duševne komponente (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary)

Klinično koristnost apremilasta so prikazali v več podskupinah, opredeljenih z izhodiščnimi demografskimi parametri in izhodiščnimi značilnostmi klinične bolezni (vključno s trajanjem psoriaze in bolniki z anamnezo psoriatičnega artritisa). Klinična koristnost apremilasta je bila dokazana tudi neodvisno od predhodne uporabe zdravil za psoriazo in odziva na predhodna zdravila za psoriazo. Podobne stopnje odzivnosti so ugotavljali v vseh podskupinah.

Odziv na apremilast je bil hiter, s signifikantno večjim izboljšanjem znakov in simptomov psoriaze po 2 tednih, vključno z odzivom PASI, neugodjem/bolečino v koži in pruritusom, v primerjavi s placebom. Na splošno so bolniki dosegli odzive PASI po 16 tednih, trajali pa so še po 32 tednih.

V obeh študijah je pri bolnikih, ki so jih ponovno randomizirali na apremilast po 32 tednih, povprečno odstotno izboljšanje PASI od izhodišča v fazi odtegnitve randomiziranega zdravljenja ostalo stabilno (preglednica 5).

Preglednica 5. Trajanje učinka med preskušanci, randomiziranimi na APR 30 dvakrat na dan v tednu 0 in ponovno randomiziranimi na APR 30 dvakrat na dan v 32. tednu do 52. tedna

	<u>Časovna točka</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>bolniki, ki so dosegli PASI 75 v 32. tednu</u>	<u>bolniki, ki so dosegli PASI 50 v 32. tednu</u>
odstotna sprememba PASI od izhodišča, povprečje (%) ± SD^a	16. teden	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. teden	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. teden	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
sprememba DLQI od izhodišča, povprečje ± SD^a	16. teden	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. teden	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. teden	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
razmerje bolnikov s PGA psoriaze lasišča (ScPGA) 0 ali 1, n/N (%)^b	16. teden	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. teden	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. teden	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^aVključuje preskušance, ki so bili po 32 tednih ponovno randomizirani na APR 30 dvakrat na dan z izhodiščno vrednostjo in s po-izhodiščno vrednostjo v ocenjevanem tednu študije.

^bN temelji na preskušancih z zmerno ali hudo psoriazo lasišča v izhodišču, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na APR 30 dvakrat na dan. Preskušance z manjkajočimi podatki so upoštevali, kot da se niso odzvali na zdravljenje.

V študiji ESTEEM 1 je imelo približno 61 % bolnikov, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na apremilast, po 52 tednih odziv PASI 75. Od bolnikov z odzivom vsaj PASI 75, ki so jih po 32 tednih med fazo odtegnitve randomiziranega zdravljenja ponovno randomizirali na placebo, jih je po 52 tednih 11,7 % imelo odziv PASI 75. Mediani čas do izgube odziva PASI 75 pri bolnikih, ponovno randomiziranih na placebo, je bil 5,1 tedna.

V študiji ESTEEM 2 je imelo približno 80,3 % bolnikov, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na apremilast, po 52 tednih odziv PASI 50. Od bolnikov z odzivom vsaj PASI 50, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na placebo, jih je po 52 tednih 24,2 % imelo odziv PASI 50. Mediani čas do izgube 50 % njihovega izboljšanja PASI po 32 tednih je bil 12,4 tedna.

Po randomizirani odtegnitvi terapije v 32. tednu je približno 70 % bolnikov v študiji ESTEEM 1 in 65,6 % bolnikov v študiji ESTEEM 2 po ponovni uvedbi zdravljenja z apremilastom spet pridobilo odziv PASI 75 (ESTEEM 1) ali PASI 50 (ESTEEM 2). Zaradi zasnove študije je bilo trajanje ponovnega zdravljenja spremenljivo in je trajalo od 2,6 do 22,1 tedna.

V študiji ESTEEM 1 je bilo bolnikom, ki so bili v začetku študije randomizirani na apremilast in ki po 32 tednih niso dosegli odziva PASI 75, dovoljeno med 32. in 52. tednom sočasno uporabljati topikalna zdravila in/ali UVB fototerapijo. Od teh bolnikov jih je 12 % doseglo odziv PASI 75 po 52 tednih zdravljenja z apremilastom skupaj s topikalnimi zdravili in/ali fototerapijo.

V študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 so pri bolnikih, ki so 16 tednov prejeli apremilast, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, opazili pomembno izboljšanje psoriaze nohtov,

izmerjene s povprečno odstotno spremembo indeksa izraženosti psoriaze nohtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) od izhodišča ($p < 0,0001$ oziroma $p = 0,0052$). Nadaljnje izboljšanje psoriaze nohtov so ugotovili v 32. tednu pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z apremilastom.

V študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 so pri bolnikih, ki so prejeli apremilast, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, opazili pomembno izboljšanje psoriaze lasišča vsaj zmerne izraženosti (≥ 3), izmerjene z deležem bolnikov, ki so po 16 tednih dosegli zdravnikovo globalno oceno psoriaze lasišča (ScPGA) brez vidnih bolezenskih sprememb (0) ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb (1) ($p < 0,0001$ v obeh študijah). Izboljšanja so na splošno trajala pri preskušancih, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na apremilast, do 52. tedna (preglednica 5).

V študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 so dokazali signifikantno izboljšanje kakovosti življenja, izmerjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) in s SF-36v2MCS pri bolnikih, ki so prejeli apremilast, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 4). Pri preskušancih, ki so bili po 32 tednih ponovno randomizirani na apremilast, je izboljšanje DLQI trajalo do 52. tedna (preglednica 5). Poleg tega so v študiji ESTEEM 1 dosegli signifikantno izboljšanje indeksa v vprašalniku o delovnih omejitvah (WLQ-25) pri bolnikih, ki so prejeli apremilast, v primerjavi s placebom.

Od 832 bolnikov, ki so jih v začetku randomizirali na apremilast 30 mg dvakrat na dan, se je 443 bolnikov (53 %) vključilo v odprti podaljšani študiji ESTEEM 1 in ESTEEM 2, in od teh se je 115 bolnikov (26 %) v 260. tednu še vedno zdravilo. Pri bolnikih, ki so v odprtem podaljšanju študij ESTEEM 1 in ESTEEM 2 ostali na apremilastu, so izboljšanja na splošno trajala v rezultatu PASI, prizadeti telesni površini, srbenju, nohtih in merilih kvalitete življenja do 5 let.

Dolgoročno varnost apremilasta v odmerku 30 mg dvakrat na dan pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in psoriazo so ocenili za celotno trajanje zdravljenja do 5 let. Dolgoročne izkušnje v odprtih podaljšanih študijah z apremilastom so bile na splošno primerljive z 52-tedenskimi študijami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Apremilast se dobro absorbira z absolutno peroralno biološko uporabnostjo približno 73 %, najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) pa nastopi v medianem času (t_{max}) približno 2,5 ur. Farmakokinetika apremilasta je linearna, v območju odmerkov od 10 do 100 mg na dan se sistemska izpostavljenost zvečuje sorazmerno odmerku. Kopičenje je minimalno, če dajemo apremilast enkrat na dan, in približno 53 % pri zdravih preskušancih in 68 % pri bolnikih s psoriazo, kadar ga dajemo dvakrat na dan. Sočasno dajanje apremilasta s hrano ne spreminja njegove biološke uporabnosti, zato lahko apremilast dajemo s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Na beljakovine humane plazme se veže približno 68 % apremilasta. Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V_d) je 87 l, kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Apremilast se obsežno presnavlja z encimi CYP in s CYP neodvisnimi presnovnimi potmi, vključno z oksidacijo, hidrolizo in konjugacijo, kar kaže na to, da inhibicija ene same presnovne poti verjetno ne bo povzročila znatne interakcije med zdravili. Oksidativno presnovo apremilasta primarno posreduje CYP3A4, z manjšim prispevkom CYP1A2 in CYP2A6. Apremilast je glavna spojina, ki po peroralnem dajanju kroži v telesu. Apremilast se obsežno presnavlja, tako da v urinu prestrežemo le 3 % in v blatu le 7 % dane izhodne spojine. Poglavitni neaktivni presnovek je glukuronidni konjugat *O*-demetiliranega apremilasta (M12). Skladno s tem, da je apremilast substrat CYP3A4, se izpostavljenost apremilastu zmanjša, kadar ga dajemo sočasno z rifampicinom, ki je močan spodbujevalec CYP3A4.

In vitro apremilast ni zaviralec ali spodbujevalec encimov citokromom P450. Zato ni verjetno, da bi apremilast, ki ga dajemo sočasno s substrati encimov CYP, vplival na očistek in izpostavljenost aktivnim substancam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

In vitro je apremilast substrat in šibek zaviralec P-glikoproteina ($IC_{50} > 50 \mu M$), vendar ne pričakujemo, da bo prišlo do klinično pomembnih interakcij med zdravili, posredovanih s P-gp.

In vitro ima apremilast malo ali nič zaviralnega učinka ($IC_{50} > 10 \mu M$) na prenašalca organskih anionov (OAT)1 in OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT)2, polipeptidna prenašalca organskih anionov (OATP)1B1 in OATP1B3 ali na protein odpornosti proti raku dojke (BCRP) in ni substrat teh prenašalcev. Klinično pomembne interakcije med apremilastom in zdravili, ki so substrati ali zaviralci teh prenašalcev, niso verjetne.

Izločanje

Povprečni plazemski očistek apremilasta je pri zdravih preskušancih okrog 10 l/h, končni razpolovni čas izločanja pa približno 9 ur. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega apremilasta iz urina oziroma blata prestrežejo okrog 58 % oziroma 39 % radioaktivnosti, pri čemer je okrog 3 % oziroma 7 % prestreženega radioaktivnega odmerka v obliki apremilasta.

Starejši bolniki

Apremilast so proučevali pri mladih in starejših zdravih preskušancih. Izpostavljenost pri starejših osebah (starih 65 do 85 let) je okrog 13 % večja v AUC in okrog 6 % večja v C_{max} za apremilast kot pri mladih preskušancih (starih 18 do 55 let). V kliničnih preskušanjih je malo farmakokinetičnih podatkov za preskušance, starejše od 75 let. Prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara ledvic

Ni pomembnih razlik v farmakokinetiki apremilasta med preskušanci z blago ali zmerno okvaro ledvic in primerljivimi zdravimi preskušanci (N=8 vsakih). Rezultati so v prid trditvi, da pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR manj kot 30 ml/min/1,73 m² ali $CL_{cr} < 30$ ml/min) je treba zmanjšati odmerek apremilasta na 30 mg enkrat dnevno. Pri 8 preskušancih s hudo okvaro ledvic, ki jim je bil dan enkratni odmerek 30 mg apremilasta, se je AUC apremilasta zvečala za približno 89 % in C_{max} za približno 42 %.

Okvara jeter

Zmerna ali huda okvara jeter ne vpliva na farmakokinetiko apremilasta in njegovega glavnega presnovka M12. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ni znakov možne imunotoksičnosti, kožnega draženja ali fototoksičnosti.

Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

V študiji plodnosti mišjih samcev apremilast v peroralnih odmerkih 1, 10, 25 in 50 mg/kg/dan ni vplival na plodnost samcev; raven brez opaznega neželenega učinka (no observed adverse effect level (NOAEL)) za plodnost samcev je bila večja od 50 mg/kg/dan (3-kratna klinična izpostavljenost).

V združeni študiji toksičnosti za plodnost mišjih samic in razvoj zarodka in plodu s peroralnimi odmerki 10, 20, 40 in 80 mg/kg/dan so ugotovili podaljšanje estrusnih ciklov in podaljšanje časa do parjenja pri 20 mg/kg/dan in večjih odmerkih; kljub temu so se vse miši parile in pogostnost brejosti ni

bila prizadeta. Raven brez opaznega učinka (no observed effect level (NOEL)) za plodnost samic je bila 10 mg/kg/dan (1,0-kratna klinična izpostavljenost).

Razvoj zarodka in plodu

V združeni študiji toksičnosti za plodnost mišjih samic in razvoj zarodka in plodu s peroralnimi odmerki 10, 20, 40 in 80 mg/kg/dan se je absolutna in/ali relativna masa srca pri samicah-materah zvečala pri 20, 40 in 80 mg/kg/dan. Zvečano število zgodnjih resorpcij in zmanjšano število osificiranih tarzalnih kosti so opazili pri 20, 40 in 80 mg/kg/dan. Zmanjšano maso plodov in zapozneno osifikacijo supraokcipitalne kosti lobanje so ugotovili pri 40 in 80 mg/kg/dan. NOEL za mater in razvoj pri miših je bila 10 mg/kg/dan (1,3-kratna klinična izpostavljenost).

V študiji toksičnosti za razvoj zarodka in plodu pri opici so peroralni odmerki 20, 50, 200 in 1.000 mg/kg/dan povzročili z odmerkom povezane pogostejše predporodne izgube (splave) pri odmerkih 50 mg/kg/dan in večjih odmerkih; nobenih učinkov, povezanih s predmetom testiranja, na predporodne izgube niso opazili pri 20 mg/kg/dan (1,4-kratna klinična izpostavljenost).

Razvoj pred rojstvom in po rojstvu

V pre- in postnatalni študiji so dajali apremilast peroralno brejim mišjim samicam v odmerkih 10, 80 in 300 mg/kg/dan od 6. dneva gestacije (GD) do 20. dneva laktacije. Pri odmerku 300 mg/kg/dan so opazili zmanjšanje in zvečanje materine telesne mase in en primer smrti, povezan z oteženo skotitvijo mladičev. Telesne znake toksičnosti za mater, povezane s skotitvijo mladičev, so opazili tudi pri eni miši pri odmerku 80 mg/kg/dan in pri eni miši pri odmerku 300 mg/kg/dan. Pogostnejše peri- in postnatalne smrti mladičev in zmanjšano telesno maso mladičev v prvem tednu laktacije so opazili pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan ($\geq 4,0$ -kratna klinična izpostavljenost). Z apremilastom povezanih učinkov na trajanje brejosti, število brejih miši ob koncu obdobja brejosti, število miši, ki so skotile zarod, ali kakšnih učinkov na razvoj mladičev od 7. dne po skotitvi naprej ni bilo. Verjetno so bili toksični učinki na razvoj mladičev, ki so jih opazili v prvem tednu postnatalnega obdobja, povezani z apremilastom (zmanjšana telesna masa in sposobnost za življenje mladičev) in/ali pomanjkanjem materine nege (pogostnejša odsotnost mleka v želodcu mladičev). Vse učinke na razvoj so opazili v prvem tednu postnatalnega obdobja; nobenih z apremilastom povezanih učinkov niso ugotovili med preostalimi obdobji pred odstavljanjem in po odstavljanju, vključno s spolnim dozorevanjem in parametri vedenja, parjenja, plodnosti in maternice. NOEL pri miših glede toksičnosti za mater in generacijo F1 je bila 10 mg/kg/dan (1,3-kratna klinična AUC).

Študije kancerogenosti

Študije kancerogenosti pri miših in podganah niso pokazale znakov kancerogenosti, povezane s terapijo z apremilastom.

Študije genotoksičnosti

Apremilast ni genotoksičen. Apremilast ni induciral niti mutacij v Amesovem testu niti kromosomskih aberacij v limfocitih človeške periferne krvi v kulturi v prisotnosti ali odsotnosti presnovne aktivacije. Apremilast ni bil klastogen v mišjem mikronukleusnem testu *in vivo* v odmerkih do 2.000 mg/kg/dan.

Druge študije

Ni znakov možne imunotoksičnosti, kožnega draženja ali fototoksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol (3350)
smukec
rdeči železov oksid (E172)

20-miligramske tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172).

30-miligramske tablete vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmsko obložene tablete (pakiranje za začetek zdravljenja)

Pretisni omoti iz PVC/aluminijeve folije, ki vsebujejo po 27 filmsko obloženih tablet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminijeve folije, ki vsebujejo po 14 filmsko obloženih tablet, v velikostih pakiranja po 56 tablet in 168 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmsko obložene tablete (pakiranje za začetek zdravljenja)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/981/002 – velikost pakiranja 56 tablet
EU/1/14/981/003 – velikost pakiranja 168 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. januar 2015

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zgibanka, ki vsebuje pakiranje za 2-tedensko začetno zdravljenje

1. IME ZDRAVILA

Otezla 10 mg filmsko obložene tablete
Otezla 20 mg filmsko obložene tablete
Otezla 30 mg filmsko obložene tablete
apremilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg, 20 mg ali 30 mg apremilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
pakiranje za začetek zdravljenja

Eno pakiranje 27 filmsko obloženih tablet za 2-tedensko shemo zdravljenja vsebuje:
4 filmsko obložene tablete po 10 mg
4 filmsko obložene tablete po 20 mg
19 filmsko obloženih tablet po 30 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

1. teden

2. teden

1. dan – 7. dan

8. dan – 14. dan

Sonce kot simbol za jutranji odmerek

Mesec kot simbol za večerni odmerek

Za dnevni odmerek glejte zgibanko.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/981/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot (podatki, natisnjeni neposredno na zgibanko, pretisni omot brez napisa pa je zapečaten znotraj)

1. IME ZDRAVILA

Otezla 10 mg tablete

Otezla 20 mg tablete

Otezla 30 mg tablete

apremilast

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Otezla 30 mg filmsko obložene tablete
apremilast

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg apremilasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/981/002 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/981/003 168 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Otezla 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Otezla 30 mg tablete
apremilast

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Otezla 10 mg filmsko obložene tablete

Otezla 20 mg filmsko obložene tablete

Otezla 30 mg filmsko obložene tablete

apremilast

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Otezla in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Otezla
3. Kako jemati zdravilo Otezla
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Otezla
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Otezla in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Otezla

Zdravilo Otezla vsebuje učinkovino 'apremilast'. Ta pripada skupini zdravil, ki se imenujejo zaviralci fosfodiesteraze 4, ki pomagajo zmanjšati vnetje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Otezla

Zdravilo Otezla uporabljamo za zdravljenje odraslih z naslednjimi stanji:

- **aktivni psoriatični artritis** – če ne morete jemati druge vrste zdravil, ki se imenujejo imunomodulirajoča protirevmatična zdravila (DMARDs), ali če ste poskusili z enim od teh zdravil, a ni delovalo;
- **zmerna do huda kronična psoriza v plakih** - če ne morete uporabljati enega od naslednjih načinov zdravljenja ali če ste poskusili z enim od teh načinov zdravljenja, in ni delovalo:
 - fototerapija - zdravljenje, pri katerem so določeni predeli kože izpostavljeni ultravijolični svetlobi,
 - sistemsko zdravljenje - zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na vse telo, ne samo na en predel telesa, na primer 'ciklosporin', 'metotreksat' ali 'psoralen'.

Kaj je psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza (luskavica), vnetna bolezen kože.

Kaj je psoriza v plakih

Psoriza je vnetna bolezen kože, ki lahko povzroča rdeče, luskaste, debele, srbeče, boleče krpe na koži in lahko prizadene tudi lasišče in nohte.

Kako zdravilo Otezla deluje

Psoriatični artritis in psoriaza sta običajno vseživljenjski bolezni, za kateri trenutno ni zdravila. Zdravilo Otezla deluje tako, da v telesu zmanjšuje aktivnost encima, ki se imenuje 'fosfodiesteraza 4' in je vpleten v proces vnetja. Zdravilo Otezla lahko z zmanjšanjem aktivnosti tega encima pomaga obvladovati vnetje, ki je povezano s psoriatičnim artritisom in psoriazo, in tako zmanjšuje znake in simptome teh bolezni.

Pri psoriatičnem artritisu zdravljenje z zdravilom Otezla povzroči izboljšanje oteklih in bolečih sklepov in lahko izboljša vaše splošno telesno delovanje.

Pri psoriazi zdravljenje z zdravilom Otezla povzroči zmanjšanje psoriatičnih kožnih plakov in drugih znakov in simptomov bolezni.

Prav tako se je izkazalo, da zdravilo Otezla pri bolnikih s psoriazo ali psoriatičnim artritisom izboljšuje kakovost življenja. To pomeni, da bi moral biti vpliv vašega stanja na vsakodnevne dejavnosti, odnose in druge dejavnike manjši kot prej.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Otezla

Ne jemljite zdravila Otezla:

- če ste alergični na apremilast ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Otezla se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Simptomi, na katere morate biti pozorni

Če zdravnik meni, da ste presuhi, in med zdravljenjem z zdravilom Otezla opazite nenamerno zmanjševanje telesne mase, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate hude težave z ledvicami, je priporočeni odmerek zdravila Otezla 30 mg **enkrat na dan (jutranji odmerek)**. Zdravnik se bo pogovoril z vami o tem, kako boste večali odmerek, ko boste prvič začeli jemati zdravilo Otezla.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Otezla povejte zdravniku, če imate simptome slabšajoče se depresivnosti s samomorilnimi mislimi ali vedenjem, zlasti če jemljete dodatna zdravila, saj nekatera med njimi lahko povečajo verjetnost za te neželene učinke. Vi ali vaš skrbnik nemudoma obvestite zdravnika o morebitnih spremembah vedenja ali razpoloženja in o morebitnih samomorilnih mislih. Pojavita se lahko tudi nespečnost ali depresivno razpoloženje.

Če imate hudo drisko, vas sili na bruhanje ali bruhate, povejte zdravniku.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih zdravila Otezla niso proučevali, zato njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih, starih 17 let ali manj, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Otezla

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora. To je potrebno, ker zdravilo Otezla lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Otezla.

Še posebej obvestite zdravnika ali farmacevta, preden začnete jemati zdravilo Otezla, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za tuberkulozo,
- fenitoin, fenobarbital in karbamazepin – zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju epileptičnih napadov ali epilepsije,
- šentjanževka – zeliščno zdravilo za zdravljenje blage anksioznosti in depresije.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

O učinkih zdravila Otezla v nosečnosti je malo podatkov. Medtem ko jemljete to zdravilo, ne smete zanositi, med zdravljenjem z zdravilom Otezla pa morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Medtem ko dojite, ne smete jemati zdravila Otezla.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Otezla ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Otezla vsebuje laktozo

Zdravilo Otezla vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Otezla

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko jemati

- Ko boste prvič začeli jemati zdravilo Otezla, boste prejeli ‘pakiranje za začetek zdravljenja’, ki vsebuje vse odmerke, navedene v preglednici v nadaljevanju.
- ‘Pakiranje za začetek zdravljenja’ je jasno označeno, da boste zagotovo vzeli pravo tableto ob pravem času.
- Vaše zdravljenje se bo začelo z manjšim odmerkom, ki se bo prvih 6 dni zdravljenja postopoma povečeval.
- ‘Pakiranje za začetek zdravljenja’ bo vsebovalo tudi dovolj tablet še za nadaljnjih 8 dni ob priporočenem odmerku (7. do 14. dan).
- Priporočen odmerek zdravila Otezla je 30 mg dvakrat na dan, potem ko je končana faza titracije – en 30-miligramski odmerek zjutraj in en 30-miligramski odmerek zvečer, približno 12 ur narazen, s hrano ali brez nje.
- To je celotni dnevni odmerek 60 mg. Ta priporočen odmerek boste dosegli ob koncu 6. dne.
- Ko boste dosegli priporočen odmerek, boste v predpisanih pakiranjih prejeli le še tablete jakosti 30 mg. Skozi ta stadij postopnega večanja odmerka boste morali iti samo enkrat, tudi če boste ponovno začeli z zdravljenjem.

Dan	Jutranji odmerek	Večerni odmerek	Celotni dnevni odmerek
1. dan	10 mg (rožnata)	ne vzemite odmerka	10 mg
2. dan	10 mg (rožnata)	10 mg (rožnata)	20 mg
3. dan	10 mg (rožnata)	20 mg (rjava)	30 mg
4. dan	20 mg (rjava)	20 mg (rjava)	40 mg
5. dan	20 mg (rjava)	30 mg (bež)	50 mg
od 6. dne naprej	30 mg (bež)	30 mg (bež)	60 mg

Ljudje, ki imajo hude težave z ledvicami

Če imate hude težave z ledvicami, je priporočeni odmerek zdravila Otezla 30 mg **enkrat na dan (jutranji odmerek)**. Zdravnik se bo pogovoril z vami o tem, kako boste večali odmerek, ko boste prvič začeli jemati zdravilo Otezla.

Kako in kdaj jemati zdravilo Otezla

- Zdravilo Otezla je namenjeno za peroralno uporabo.
- Tablete pogoltnite cele, po možnosti z vodo.
- Tablete lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Otezla vzemite vsak dan približno ob istem času, eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer.

Če se vaša bolezen po šestih mesecih zdravljenja ne izboljša, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Otezla, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Otezla, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Škatlo z zdravilom in to navodilo vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Otezla

- Če pozabite vzeti odmerek zdravila Otezla, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite ob rednem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Otezla

- Nadaljujte z jemanjem zdravila Otezla, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga nehajte jemati.
- Ne prenehajte jemati zdravila Otezla, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Poročali so o občasnih primerih samomorilnih misli in vedenja (vključno s samomorom). Zdravnika nemudoma obvestite o morebitnih občutkih depresivnosti, samomorilnih misli ali o samomorilnem vedenju, ki bi se morda pojavili. Pojavita se lahko tudi nespečnost (pogosto) ali depresivno razpoloženje (pogosto).

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska,
- siljenje na bruhanje.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- kašelj,
- bolečina v hrbtu,
- bruhanje,
- občutek utrujenosti,
- bolečina v želodcu,
- izguba apetita,
- pogosto iztrebljanje blata,
- motnje spanja (nespečnost),
- prebavne težave ali zgaga,
- glavobol, migrena ali tenzijski glavobol,
- okužbe zgornjih dihal, na primer prehlad, izcedek iz nosu, okužba obnosnih votlin,
- vnetje in otekanje sapnic v pljučih (bronhitis),
- navadni prehlad (nazofaringitis),
- depresija.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- izpuščaji,
- koprivnica (urtikarija),
- izguba telesne mase,
- alergična reakcija,
- krvavitev v črevo ali želodec,
- samomorilne misli ali vedenje.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- huda alergijska reakcija (lahko vključuje otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči oteženo dihanje ali požiranje).

Če ste stari 65 let ali več, lahko pri vas obstaja večje tveganje za zaplete s hudo drisko, siljenjem na bruhanje in bruhanjem.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Otezla

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu ali na zgibanki ali na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite poškodbe ali znake odpiranja ovojnine zdravila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Otezla

- Učinkovina je apremilast.
- Otezla 10 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg apremilasta.
- Otezla 20 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg apremilasta.
- Otezla 30 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg apremilasta.

- Druge sestavine jedra tablete so mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.
- Filmska obloga vsebuje polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol (3350), smukec, rdeči železov oksid (E172).
- 20-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje tudi rumeni železov oksid (E172).
- 30-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje tudi rumeni železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Otezla in vsebina pakiranja

Otezla 10 mg filmsko obložena tableta je rožnata filmsko obložena tableta v obliki romba z vtisnjanim napisom "APR" na eni strani in "10" na drugi strani.

Otezla 20 mg filmsko obložena tableta je rjava filmsko obložena tableta v obliki romba z vtisnjanim napisom "APR" na eni strani in "20" na drugi strani.

Otezla 30 mg filmsko obložena tableta je bež filmsko obložena tableta v obliki romba z vtisnjanim napisom "APR" na eni strani in "30" na drugi strani.

Velikosti pakiranja

- Pakiranje za začetek zdravljenja je zgibanka, ki vsebuje 27 filmsko obloženih tablet: 4 x 10 mg tablete, 4 x 20 mg tablete in 19 x 30 mg tablet.
- Enomesečno standardno pakiranje vsebuje 56 x 30 mg filmsko obloženih tablet.
- Trimesečno standardno pakiranje vsebuje 168 x 30 mg filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.