

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg apremilasto.

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

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

Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.

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

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

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės

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

Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės

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

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Psoriazinis artritas

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

Psoriazė

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

Bechčeto liga

Otezla skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia burnos opos, susijusios su Bechčeto liga (BL), ir kuriems gali būti skiriama sisteminė terapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Otezla turi pradėti psoriazės, psoriazinio artrito ar Bechčeto ligos diagnozavimo ir gydymo srityje patyrę specialistai.

Dozavimas

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

1 lentelė. Dozės titravimo grafikas

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

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

Pagrindinių tyrimų metu didžiausias pagerėjimas pastebėtas per pirmąsias 24 gydymo savaites PsA ir PSOR sergantiems tiriamiesiems ir per pirmąsias 12 gydymo savaitių gydant nuo BL. Jei po šio laikotarpio pacientui gydymo nauda nenustatyta, reikia vėl apsvarstyti, ar verta tęsti šį gydymą. Reikia reguliariai vertinti paciento reakciją į gydymą.

Tam tikros pacientų grupės

Senyviems pacientams

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml per minutę, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę), apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos

kartą per parą. Pradinio dozės titravimo šiai grupei metu rekomenduojama apremilastą titruoti remiantis 1 lentelėje pateiktu vartojimo tik ryte grafiku, o vakare vartojamas dozės praleisti (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas

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

Psichikos sutrikimai

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

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

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

Per mažai sveriantys pacientai

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

Laktozės kiekis

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartojant stiprų citochromo P450 3A4 (CYP3A4) fermento induktorių rifampiciną, sumažėjo sisteminė apremilasto ekspozicija, dėl to gali sumažėti apremilasto veiksmingumas. Todėl vartoti stiprius CYP3A4 fermentų induktorius (pvz., rifampiciną, fenobarbitalį, karbamazepiną, fenitoiną ir jonažolės preparatus) kartu su apremilastu nerekomenduojama. Vartojant apremilastą kartu su daugkartinėmis rifampicino dozėmis, apremilasto plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) bei didžiausia koncentracija serume (C_{max}) sumažėjo atitinkamai maždaug 72 % ir 43 %. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 (pvz., rifampicino) induktoriais, sumažėja apremilasto ekspozicija, dėl to gali sumažėti klinikinis atsakas.

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

Duomenų apie apremilasto vartojimą nėštumo metu nepakanka.

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Apremilastas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos vartojant apremilastą nuo PsA ir PSOR yra virškinimo trakto (VT) sutrikimai, įskaitant viduriavimą (15,7 %) ir pykinimą (13,9 %). Tarp kitų dažniausiai nustatomų nepageidaujamų reakcijų yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (8,4 %), galvos skausmas (7,9 %) ir įtampos tipo galvos skausmas (7,2 %), jos dažniausiai būna nesunkios arba vidutinio sunkumo.

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos vartojant apremilastą nuo BL yra viduriavimas (41,3 %), pykinimas (19,2 %), galvos skausmas (14,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (11,5 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (8,7 %), vėmimas (8,7 %) ir nugaros skausmas (7,7 %). Šios reakcijos dažniausiai būna nesunkios ar vidutinio sunkumo.

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 2 gydymo savaites ir paprastai praeina per 4 savaites.

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą nustatytos, remiantis apremilasto klinikinių plėtros tyrimų programos duomenimis ir vartojimo po vaistinio preparato registracijos patirtimi. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis yra dažnis, nustatytas apremilasto grupėse atliekant keturis III fazės psoriazinio artrito (PsA) tyrimus (n = 1 945) arba du III fazės psoriazės (PSOR) tyrimus (n = 1 184) ir III fazės BL tyrimą (n = 207) (didžiausias dažnis pagal visas duomenų bazines pateikiamas 2 lentelėje).

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

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, nustatytų sergant psoriaziniu artritu (PsA), psoriaze (PSOR) ir Bechčeto liga (BL), santrauka

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a
	Dažnas	Bronchitas
		Nosiaryklės uždegimas*
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas*
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nemiga
		Depresija
	Nedažnas	Mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas* ^a
	Dažnas	Migrena*
		Įtampos tipo galvos skausmas*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas*
		Pykinimas*
	Dažnas	Vėmimas*
		Dispepsija
		Dažnas tuštinimasis
		Viršutinės pilvo dalies skausmas*
		Gastroezofaginio reflukso liga
Nedažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Išbėrimas
		Dilgėlinė
	Dažnis nežinomas	Angioneurozinė edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Nugaros skausmas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Nedažnas	Svorio sumažėjimas

* Mažiausiai viena iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo vertinta kaip sunki

^a Dažnis nurodytas kaip dažnas sergant PSA ir PSOR

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Psichikos sutrikimai

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

Kūno svorio mažėjimas

Klinikinių tyrimų metu buvo reguliariai tikrinamas pacientų svoris. Vidutinis nustatytas svorio sumažėjimas PsA ir PSOR sergantiems pacientams, gydytiems apremilastu ne ilgiau kaip 52 savaites, buvo 1,99 kg. Iš viso 14,3 % apremilastu gydytų pacientų svoris sumažėjo 5-10 %, 5,7 % apremilastu gydytų pacientų svoris sumažėjo daugiau nei 10 %. Nė vienam iš šių pacientų svorio sumažėjimo sukeltų aiškių klinikinių pasekmių nenustatyta. Dėl pasireiškusios svorio mažėjimo nepageidaujamos reakcijos gydymas buvo nutrauktas iš viso 0,1 % apremilastu gydytų pacientų. Vidutinis stebėtas svorio sumažėjimas 52 savaites apremilastu gydytiems BL sergantiems pacientams buvo 0,52 kg. Iš viso 11,8 % apremilastą vartojusių pacientų kūno svoris sumažėjo 5-10 %, o 3,8 % apremilastą vartojusių pacientų – daugiau kaip 10 %. Nė vienam iš šių pacientų akivaizdžių klinikinių svorio sumažėjimo pasekmių nenustatyta. Nė vienas iš pacientų nenutraukė tyrimo dėl nepageidaujamos sumažėjusio svorio reakcijos.

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

Tam tikros pacientų grupės

Senyvi pacientai

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

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo psoriaziniu artritu sergantys pacientai, apremilastas reikšmingai moduliavo, tačiau pilnai neslopino plazmos baltymų IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 ir TNF- α koncentracijos. Po 40 gydymo apremilastu savaitių plazmos baltymų IL-17 ir IL-23 koncentracija sumažėjo, o IL-10 – padidėjo. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo psoriaze sergantys pacientai, apremilastas mažino pažeisto odos epidermio storį, uždegiminę ląstelių infiltraciją ir uždegiminių genų raišką, įskaitant ir atsakingus už azoto oksido sintezės skatinimą (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ir IL-8. Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo apremilastu gydyti Bechčeto liga sergantys pacientai, nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys tarp TNF-alfa pokyčio plazmoje ir klinikinio veiksmingumo, išmatuoto pagal burnos opų skaičių.

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Psoriazinis artritas

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

Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems PsA diagnozuotas mažiausiai prieš 6 mėnesius. Dalyvaujantiems tyrimo PALACE 3 taip pat turėjo būti nustatytas bent vienas psoriazinis odos pažeidimas (mažiausiai 2 cm skersmens). Apremilastas buvo vartojamas monoterapija (34,8 %) arba kartu su stabiliomis sintetinių LEMVNR dozėmis (65,2 %). Pacientai vartojo apremilastą kartu su vienu iš šių preparatų: metotreksatu (MTX, ≤ 25 mg per savaitę, 54,5 %), sulfasalazinu (SSZ, ≤ 2 g per parą, 9,0 %) ir leflunomidu (LEF; ≤ 20 mg per parą, 7,4 %). Kartu taikyti gydymą biologiniais LEMVNR, įskaitant TNF blokatorius, nebuvo leidžiama. Į šiuos 3 tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys kiekvieno potipio PsA, įskaitant simetrinį poliartritą (62,0 %), asimetrinį oligoartritą (26,9 %), distalinį interfalanginį (DIP) sąnarių artritą (6,2 %), mutiliuojantį artritą (2,7 %) ir vyraujantį spondilitą (2,1 %). Buvo įtraukti pacientai, jau sergantys entesopatija (63 %) arba daktilitu (42 %). Iš viso 76,4 % pacientų anksčiau buvo gydomi tik sintetiniais LEMVNR, 22,4 % pacientų anksčiau buvo gydomi biologiniais LEMVNR, įskaitant 7,8 % pacientų, kuriems ankstesnis gydymas biologiniais LEMVNR buvo neveiksmingas. PsA ligos trukmės mediana buvo 5 metai.

Remiantis tyrimo metodologija, buvo laikoma, kad pacientams, kuriems 16 savaitę skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius nesumažėjo mažiausiai 20 %, atsakas nepasireiškė. Placebą vartojusiems pacientams, kurie buvo priskirti pacientams, kuriems atsakas nepasireiškė, atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pakartotinai akilai skirta vartoti 20 mg apremilasto du kartus per parą arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. 24 savaitę visiems likusiems placebo vartojusiems pacientams vietoj placebo buvo skirta vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. Po 52 savaičių gydymo pacientai galėjo toliau atvirai vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto tyrimų PALACE 1, PALACE 2 ir PALACE 3 ilgalaikių tęstinių fazių metu; iš viso gydymas truko iki 5 metų (260 savaičių).

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

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

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

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

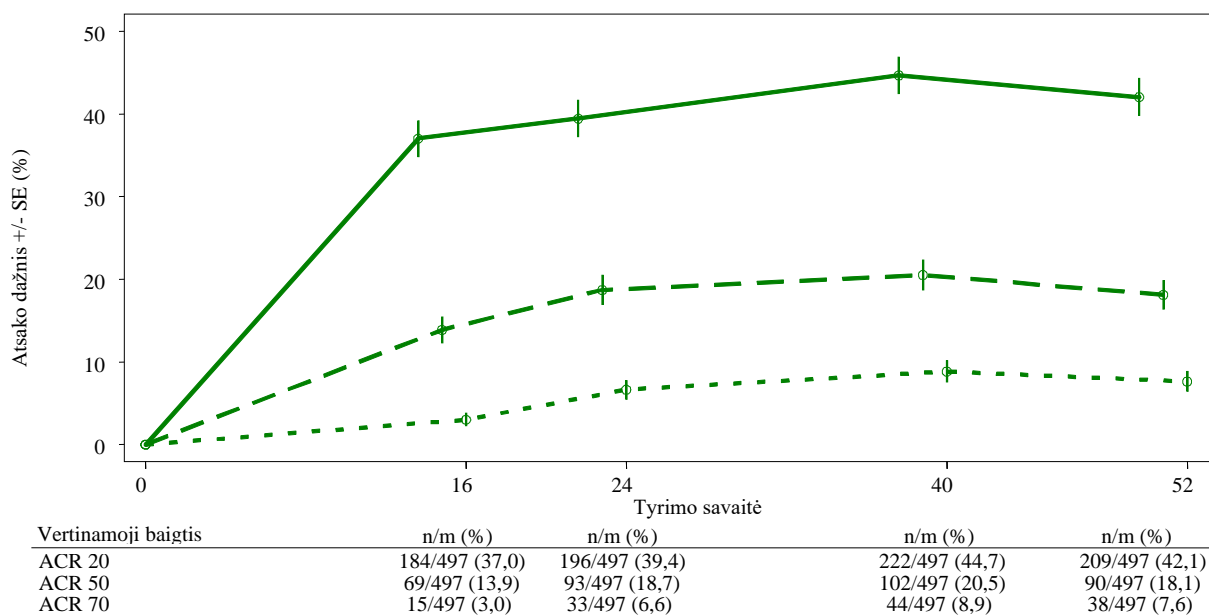
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		JUNGTINIAI	
	Placebas +/- LEMVNR N = 168	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 168	Placebas +/- LEMVNR N = 159	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 162	Placebas +/- LEMVNR N = 169	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 167	Placebas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

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

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

^a N yra pacientų, atrinktų atsitiktinių imčių būdu ir gydytų, skaičius.

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



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

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

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

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

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

16 ir 24 savaitę apremilastu gydytiems pacientams nustatytas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikos rodiklių (pvz., patinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų / jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito bei entezito) ir psoriazės pažeistos odos būklės pagerėjimas. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, šis pagerėjimas išliko iki 52 savaitės.

Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu klinikinis atsakas išliko, esant tiems patiems periferinio aktyvumo rodikliams ir psoriazės pasireiškimams odoje, iki 5 gydymo metų.

Funkcinė būklė ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

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

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

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

Pagerėjusi funkcinė būklė, vertinama pagal HAQ-DI ir SF36v2FB dalį, ir FACIT - fatigue balai atvirųjų tęstinių tyrimų metu išliko iki 5 gydymo metų.

Psoriazė

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

Šių tyrimų metodologija buvo panaši iki 32 savaitės. Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą arba placebo 16 savaitę (placebu kontroliuojama fazė), o nuo 16 iki 32 savaitės visi pacientai vartojo 30 mg apremilasto du kartus per parą (palaikomoji fazė). Atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje (nuo 32 iki 52 savaitės) pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilastą ir kurių PPSI balas sumažėjo mažiausiai 75 % (PPSI-75) (ESTEEM 1) arba 50 % (PPSI-50) (ESTEEM 2), 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti placebo arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. Pacientai, kuriems atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti placebo ir kuriems 32 savaitę PPSI-75 atsakas išnyko

(ESTEEM 1) arba PPSI pagerėjimas sumažėjo 50 %, lyginant su pradiniu (ESTEEM 2), buvo pakartotinai gydomi 30 mg apremilasto du kartus per parą. Pacientai, kuriems iki 32 savaitės nebuvo pasiektas numatytas PPSI atsakas arba kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebą, toliau vartojo apremilastą iki 52 savaitės. Visų tyrimo metu buvo leidžiama vartoti vietinius nestiprius kortikosteroidus ant veido, pažastų ir kirkšnių, deguto šampūną ir (arba) salicilo rūgšties preparatus galvos odai. Taip pat 32 savaitę tiriamiesiems, kuriems nebuvo pasiektas PPSI-75 atsakas ESTEEM 1 metu arba PPSI-50 atsakas ESTEEM 2 metu, kartu su 30 mg apremilasto vartojimu du kartus per parą buvo leidžiama vartoti vietinio poveikio vaistus nuo psoriazės ir (arba) naudoti fototerapiją.

Po 52 gydymo savaičių pacientai vėl galėjo atvirai vartoti 30 mg apremilasto tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 ilgalaikių tęstinių fazių metu; iš viso gydymas truko iki 5 metų (260 savaičių).

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

Vidutinis pradinis PPSI balas buvo 19,07 (mediana 16,80), pacientų, kurių sPGA balas pradinio įvertinimo metu buvo 3 (vidutinio sunkumo) ir 4 (sunkus), dalis buvo atitinkamai 70,0 % ir 29,8 %, vidutinis pažeistas KPP sudarė 25,19 % (mediana 21,0 %). Maždaug 30 % visų pacientų, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija, ir 54 % anksčiau buvo taikoma tradicinė sisteminė ir (arba) biologinė terapija psoriazei gydyti (įskaitant nesėkmingą gydymą), 37 % pacientų anksčiau buvo taikoma sisteminė terapija, 30 % – biologinė terapija. Maždaug trečdaliui pacientų anksčiau nebuvo taikoma fototerapija, tradicinė sisteminė arba biologinė terapija. Iš viso 18 % pacientų anksčiau sirgo psoriaziniu artritu.

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

4 lentelė. Klinikinis atsakas 16 savaitę tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu (VAP^a PSDP^b)

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

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

^a VAP = visos analizės populiacija

^b PSDP = paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

^c PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas

^d sPGA = statinis Gydytojo bendras įvertinimas

^e KPP = kūno paviršiaus plotas

^f VAS = vizualinė analoginė skalė; 0 = geriausias, 100 = blogiausias

^g DGKI = dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas, 0 = geriausias, 30 = blogiausias

^h SF-36 PSI = Medicininių rezultatų tyrimo 36 klausimų trumpoji sveikatos būklės apklausa, Psichinės sveikatos indeksas

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

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

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

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

	Laikas	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacientai, kurie 32 savaitę pasiekė PPSI-75	Pacientai, kurie 32 savaitę pasiekė PPSI-50
Procentinis pokytis pagal PPSI nuo pradinio lygio, vidurkis (%) ± SN^a	16 savaitė	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32 savaitė	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52 savaitė	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Pokytis pagal DGKI nuo pradinio lygio, vidurkis ± SN^a	16 savaitė	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32 savaitė	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52 savaitė	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Tiriamųjų, kuriems galvos odos psoriazės PGA (ScPGA) yra 0 arba 1, dalis, n/N (%)^b	16 savaitė	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32 savaitė	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52 savaitė	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

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

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

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

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

Po randomizuoto gydymo nutraukimo 32 savaitę maždaug 70 % tyrimo ESTEEM 1 pacientų ir 65,6 % tyrimo ESTEEM 2 pacientų, pakartotinai pradėjus gydymą apremilastu, vėl pasireiškė PPSI-75 (ESTEEM 1)

arba PPSI-50 (ESTEEM 2) atsakas. Dėl tyrimo metodologijos pakartotinio tyrimo trukmė buvo įvairi ir svyravo nuo 2,6 iki 22,1 savaitės.

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

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

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

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) ir SF-36v2 PSI, apremilastą vartojantiems pacientams nustatytas reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas, lyginant su placebo gydytais pacientais (4 lentelė). Pagerėjimas pagal DGKI išliko iki 52 savaitės tiriamiesiems, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą (5 lentelė). Taip pat tyrimo ESTEEM 1 metu vertinant darbinės veiklos apribojimų anketos (angl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) indeksą, nustatytas reikšmingas pagerėjimas apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gavusiais pacientais.

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

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

Bechčeto liga

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti III fazės daugiacentriame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrime (RELIEF), kuriame dalyvavo suaugusieji pacientai, sergantys aktyvia Bechčeto liga (BL), pasireiškiančia burnos opomis. Anksčiau pacientai buvo gydyti bent vienu nebiologiniu BL vaistu nuo burnos opų ir buvo kandidatai sisteminiam gydymui. Gretutinis gydymas nuo BL nebuvo leidžiamas. Tyrimo populiacija atitiko Tarptautinės tyrimų grupės (angl. *International Study Group*, ISG) BL kriterijus: pacientams anksčiau buvo nustatyta odos pažeidimų (98,6 %), lytinių organų opų (90,3 %), skeleto ir raumenų sutrikimų (72,5 %), akių sutrikimų (17,4 %), centrinės nervų sistemos sutrikimų (9,7 %) ir virškinimo trakto sutrikimų (9,2 %), jiems pasireiškė epididimitas (2,4 %) ir kraujagyslių pažeidimai (1,4 %). Į tyrimą nebuvo įtraukti sunkia BL sergantys pacientai – jais buvo laikomi tie, kurie turėjo aktyvių svarbių organų sutrikimų (pvz., meningoencefalitą arba plaučių arterijos aneurizmą).

Iš viso 207 BL sergantys pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes santykiu 1:1 vartoti po 30 mg apremilasto dozę du kartus per parą ($n = 104$) arba placebo ($n = 103$) 12 savaitžių (placebu kontroliuojama fazė), o nuo 12 iki 64 savaitės visiems pacientams buvo skiriama po 30 mg apremilasto du kartus per parą (aktyviojo gydymo fazė). Pacientų amžius buvo nuo 19 iki 72 metų, o amžiaus vidurkis buvo 40 metų. Vidutinė BL trukmė buvo 6,84 metų. Visiems pacientams anksčiau yra buvę pasikartojančių burnos opų, o

atrankos ir randomizacijos metu jie turėjo mažiausiai 2 burnos opas: vidutinis pradinis burnos opų skaičius buvo atitinkamai 4,2 ir 3,9 apremilasto ir placebo grupėse.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo burnos opų skaičiaus nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės rodmenis plotas po kreive (angl. *Area Under the Curve*, AUC). Antrinės vertinamosios baigtys buvo kiti burnos opų rodikliai: burnos opų skausmas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS), pacientų be burnos opų (visiškas atsakas) procentinė dalis, laikas iki burnos opų gijimo pradžios ir pacientų, kuriems burnos opos išgijo iki 6 savaitės ir kuriems burnos opos nebeprasireiškė per visus vizitus mažiausiai 6 papildomas savaites 12 savaičių placebo kontroliuojamos gydymo fazės metu, dalis. Kitos vertinamosios baigtys buvo Bechčeto sindromo aktyvumo balas (BSAB), BL dabartinė aktyvumo forma (BLDAF), įskaitant BL dabartinio aktyvumo indeksą (BLDAI), paciento suvokimas apie ligos aktyvumą, gydytojo bendras suvokimas apie ligos aktyvumą ir BL gyvenimo kokybės klausimynas (BLGKK).

Burnos opų matas

Du kartus per parą vartojama 30 mg apremilasto dozė, palyginti su placebo, žymiai pagerino burnos opų būklę, kaip parodo burnos opų skaičiaus AUC rodmuo nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės ($p < 0,0001$). 12 savaitę buvo stebimas reikšmingas kitų burnos opų rodiklių pagerėjimas.

6 lentelė. Klinikinis burnos opų atsakas 12 savaitę RELIEF tyrimo metu (ITT populiacijoje)

Vertinamoji baigtis^a	Placebas N = 103	Apremilastas 30 mg BID N = 104
Burnos opų skaičiaus AUC ^b rodmuo nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės (MI)	LS vidurkis 222,14	LS vidurkis 129,54
Burnos opų skausmo pokytis nuo pradinio vertinimo, matuojant pagal VAS ^c 12 savaitę (MMRM)	LS vidurkis -18,7	LS vidurkis -42,7
Tiriamųjų dalis, kuriems burnos opos išgijo (pacientai be burnos opų) iki 6 savaitės ir kuriems burnos opos nebeprasireiškė per visus vizitus mažiausiai 6 papildomas savaites 12 savaičių placebo kontroliuojamos gydymo fazės metu	4,9 %	29,8 %
Vidutinis laikas (savaitėmis) iki burnos opų išgijimo placebo kontroliuojamoje gydymo fazėje	8,1 savaitės	2,1 savaitės
Tiriamųjų, kurie 12 savaitę pasiekė visišką burnos opų atsaką, dalis (NRI)	22,3 %	52,9 %
Tiriamųjų, kurie 12 savaitę pasiekė dalinį burnos opų atsaką ^d , dalis (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = ketinimas gydytis (angl. *Intent To Treat*); LS = mažiausių kvadratų metodas (angl. *Least Squares*); MI = daugybinis duomenų įterpimas (angl. *Multiple Imputation*); MMRM = kartotinių matavimų mišraus poveikio modelis (angl. *Mixed-Effects Model for Repeated Measures*); NRI = pacientų, kuriems nepasiektas atsakas, vertės įterpimas (angl. *non-responder imputation*); BID = du kartus per parą.

^a p vertė $< 0,0001$ visiems apremilasto vartojusiųjų grupės palyginimams su placebo grupe.

^b AUC = plotas po kreive (angl. *Area Under the Curve*).

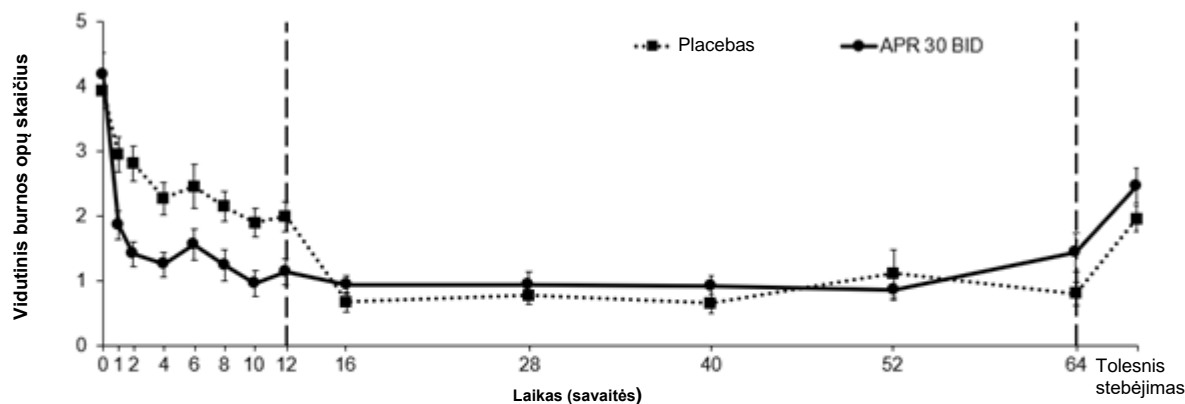
^c VAS = vizualinė analoginė skalė; 0 = jokio skausmo, 100 = didžiausias įmanomas skausmas.

^d Dalinis burnos opų atsakas = burnos opų skaičius sumažėjo ≥ 50 % po pradinio vertinimo (žvalgomoji analizė); nominalioji p vertė - $< 0,0001$.

Iš 104 pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto dozę du kartus per parą, 75 pacientai (maždaug 72 %) šį gydymą tęsė 64 savaitę. Kiekvieno vizito metu po 30 mg apremilasto du kartus per parą vartojančios grupės tiriamiesiems, palyginti su placebo grupės tiriamaisiais, buvo stebimas reikšmingas vidutinio burnos opų skaičiaus ir burnos opų skausmo sumažėjimas, pradedant jau nuo 1 savaitės ir iki pat 12 savaitės, kai stebėti skirtumai pagal burnos opų skaičių ($p \leq 0,0015$) ir burnos opų skausmą ($p \leq 0,0035$). Tarp pacientų, kurie buvo nuolat gydomi apremilastu ir kurie liko tyrime, burnos opų gijimas ir burnos opų skausmo mažėjimas išliko iki 64 savaitės (2 ir 3 paveikslai).

Tarp pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto du kartus per parą ir kurie liko tyrime, pacientų, kurie pasiekė visišką burnos opų atsaką, ir pacientų, kurie pasiekė dalinį atsaką, dalis išliko iki 64 savaitės (atitinkamai 53,3 % ir 76,0 %).

2 paveikslas. Vidutinis burnos opų skaičius pagal laiko momentą iki 64 savaitės (ITT populiacija; DAO)



Savaitės	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Tolesnis stebėjimas
Placebas, n (vidutinis)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 BID n (vidutinis)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

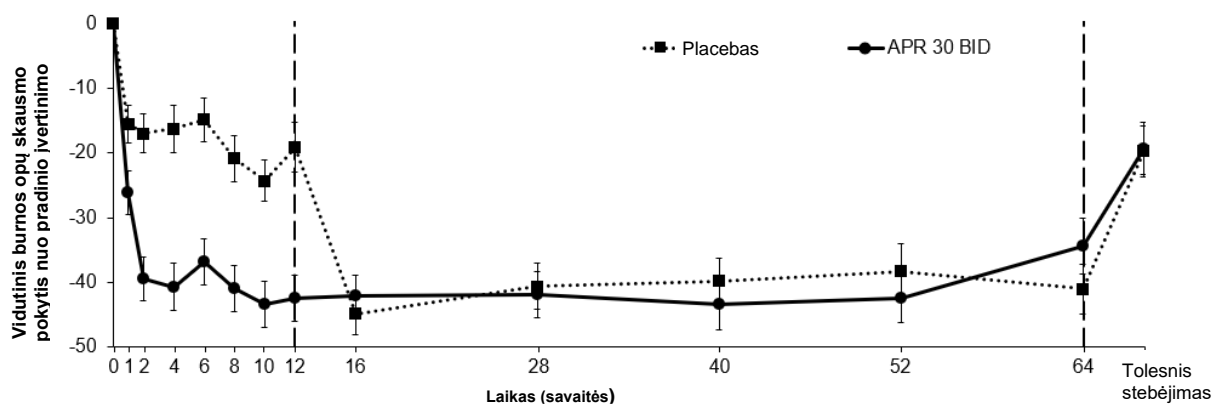
ITT = ketinimas gydytis; DAO = stebimi duomenys (angl. *Data As Observed*).

APR 30 BID = po 30 mg apremilasto du kartus per parą.

Pastaba: placebo arba APR 30 mg BID nurodo gydymo grupę, į kurią buvo atsitiktinai atrinkti pacientai. Placebo gydymo grupės pacientai perėjo į APR 30 BID grupę 12-tą savaitę.

Tolesnio stebėjimo laiko momentas buvo 4 savaitės po to, kai pacientai užbaigė tyrimą 64 savaitę, arba 4 savaitės po to, kai pacientai nutraukė gydymą prieš 64 savaitę.

3 paveikslas. Vidutinis burnos opų skausmo pokytis nuo pradinio įvertinimo vizualinėje analoginėje skalėje pagal laiko momentą iki 64 savaitės (ITT populiacija; DAO)



Savaitės	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Tolesnis stebėjimas
Placebas, n (vidutinis)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 BID n (vidutinis)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 BID = apremilastas du kartus per parą; ITT = ketinimas gydytis; DAO = stebimi duomenys.

Pastaba: placebo arba APR 30 mg BID nurodo gydymo grupę, į kurią buvo atsitiktinai atrinkti pacientai. Placebo gydymo grupės pacientai perėjo į APR 30 BID grupę 12-tą savaitę.

Tolesnio stebėjimo laiko momentas buvo 4 savaitės po to, kai pacientai užbaigė tyrimą 64 savaitę, arba 4 savaitės po to, kai pacientai nutraukė gydymą prieš 64 savaitę.

Bendrojo Bechčeto ligos aktyvumo pagerėjimas

Po 30 mg apremilasto du kartus per parą dozės vartojimas, palyginti su placebo, žymiai sumažino bendrąjį ligos aktyvumą, tai rodo vidutinis BSAB ($p < 0,0001$) ir BLDAF (BLDAI, paciento suvokimas apie ligos aktyvumą ir gydytojo bendras suvokimas apie ligos aktyvumą; visų trijų komponentų p vertės $\leq 0,0335$) pokytis nuo pradinio įvertinimo 12-tą savaitę.

Tarp pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto du kartus per parą ir kurie liko tyrime, BSAB ir BLDAF pagerėjimas (vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo) išliko 64-tą savaitę.

Gyvenimo kokybės pagerėjimas

Du kartus per parą vartojama 30 mg apremilasto dozė, palyginti su placebo, 12-tą savaitę žymiai labiau pagerino gyvenimo kokybę (GK), kaip parodė BLGKK klausimynas ($p = 0,0003$).

Tarp pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto du kartus per parą ir kurie liko tyrime, BLGKK pagerėjimas išliko 64-tą savaitę.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

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

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

In vitro apremilastas turi mažą arba neturi slopinamojo poveikio ($IC_{50} > 10 \mu M$) organiniam anijonų nešikliui ((angl. *Organic Anion Transporter*, OAT)1 ir OAT3, organinių katijonų nešikliui (angl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, organinių anijonų pernašos polipeptidui (angl. *Organic Anion Transporting*

Polypeptide, OATP)1B1 ir OATP1B3 arba krūties vėžio atsparumo baltymui (KVAB) ir nėra šių nešiklių substratas. Taigi vartojant apremilastą kartu su vaistais, kurie yra šių nešiklių substratai arba inhibitoriai, kliniškai reikšminga vaistų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

Eliminacija

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

Senyvi pacientai

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

Inkstų sutrikimas

Reikšmingo apremilasto farmakokinetikos skirtumo tarp tiriamųjų, kuriems buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas nėra ir atitiko sveikų tiriamųjų ($N = 8$ kiekvienoje grupėje). Šie rezultatai patvirtina, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (mažiau nei 30 ml/min./1,73 m² arba CLcr < 30 ml/min.), apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą. 8 tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas ir kuriems buvo skirta vienkartinė 30 mg apremilasto dozė, apremilasto AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 89 % ir 42 %.

Kepenų sutrikimas

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

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

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

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Atliekant bendrą pelių patelių vaisingumo ir toksinio poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, kurio metu buvo duodamos geriamosios 10, 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozės, absoliutus ir (arba) santykinis vaikingų patelių širdies svoris buvo padidėjęs duodant 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozes. Padidėjęs ankstyvų rezorbcijų skaičius ir sumažėjęs sukaulėjusių čiurnikaulių skaičius nustatytas duodant 20, 40 ir 80 mg/kg per

parą dozes. Duodant 40 ir 80 mg/kg per parą dozes, nustatytas sumažėjęs vaisiaus svoris ir uždelstas kaukolės viršutinio okcipitalinio kaulo kaulėjimas. Pelių vaikingumui ir vystymuisi NOEL buvo 10 mg/kg per parą (1,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją).

Atliekant toksinio poveikio beždžionių embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, geriamosios 20, 50, 200 ir 1 000 mg/kg per parą dozės sukėlė su doze susijusį prenatalinę žūtį (persileidimą), duodant 50 mg/kg per parą ir didesnes dozes; su tiriamu preparatu susijusio poveikio duodant 20 mg/kg per parą dozę (1,4 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją) nenustatyta.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

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

Kancerogeniškumo tyrimai

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

Genotoksiškumo tyrimai

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

Kiti tyrimai

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

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

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

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse yra 27 plėvele dengtos tabletės (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. sausio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugpjūčio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nyderlandai

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Pradiniam gydymui skirta vaisto pakuotė

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

1 savaitė

2 savaitė

1–7 diena

8–14 diena

Saulės simbolis rytinei dozei

Mėnulio simbolis vakarinei dozei

Paros dozė nurodyta ant sulenkiamo dėklo-kortelės

Įterpti QR kodą

www.otezla-eu-pil.com

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/981/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

apremilastas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amgen

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastas

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės
168 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Įterpti QR kodą
www.otezla-eu-pil.com

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Otezla 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Otezla 30 mg tabletės
apremilastas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amgen

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Otezla ir kam jis vartojamas

Kas yra Otezla

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

Kam Otezla vartojamas

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

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

Kas yra psoriazinis artritas

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

Kas yra paprastoji psoriazė

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

Kas yra Bechčeto liga

Bechčeto liga yra reta uždegiminė liga, paveikianti daugelį kūno dalių. Dažniausia problema yra burnos opos.

Kaip veikia Otezla

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

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

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

Bechčeto ligos atveju gydymas Otezla sumažina burnos opų skaičių ir gali jas visiškai išgydyti. Vaistas taip pat gali sumažinti su tuo susijusį skausmą.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Otezla

Otezla vartoti negalima

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

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Otezla.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Prieš pradėdami vartoti Otezla pasakykite gydytojui, jei sergate depresija, kuri sunkėja ir pasireiškia minčių apie savižudybę.

Jūs arba Jūsų globėjas taip pat turėtumėte nedelsdami pasakyti gydytojui apie visus elgesio ar nuotaikos pokyčius, depresijos jausmą ir visas mintis apie savižudybę, kurios gali kilti suvartojus Otezla.

Sunkūs inkstų sutrikimai

Jei turite sunkių inkstų sutrikimų, dozė bus kitokia – žr. 3 skyrių.

Jei Jūsų svoris nepakankamas

Vartodami Otezla, pasikonsultuokite su gydytoju, jei numesite svorio to neketindami.

Žarnyno sutrikimai

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Otezla

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

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

Informacijos apie Otezla vartojimą nėštumo metu nepakanka. Kol vartojate šį vaistą, pastoti negalima, todėl reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Otezla metu.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Otezla negalima vartoti žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Otezla gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Otezla sudėtyje yra laktozės

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

3. Kaip vartoti Otezla

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

Kiek vaisto vartoti

- Pirmą kartą pradėję vartoti Otezla, gausite „gydymo pradžios pakuotę“, kurioje nurodytos visos dozės, išvardytos lentelėje toliau.
- „Gydymo pradžios pakuotė“ yra aiškiai paženklinta, siekiant užtikrinti, kad vartotumėte reikiamą tabletę reikiamu metu.
- Gydymas bus pradėdamas nuo mažesnės dozės, kuri per pirmąsias 6 gydymo dienas palaipsniui bus didinama.
- „Gydymo pradžios pakuotėje“ taip pat bus pakankamai tablečių dar 8 dienoms, vartojant rekomenduojamą dozę (7-14 dienomis).
- Rekomenduojama Otezla dozė yra 30 mg, vartojama du kartus per parą, pasibaigus titravimo fazei – viena 30 mg dozė ryte ir viena 30 mg dozė vakare, su maždaug 12 valandų pertrauka, nepriklausomai nuo valgio.

- Tai sudaro bendrą 60 mg paros dozę. Iki 6 dienos pabaigos būsite pasiekę šią rekomenduojamą dozę.
- Pasiekus rekomenduojamą dozę, Jums skiriamose pakuotėse bus tik 30 mg tabletės. Net jei kartosite gydymą, šis laipsniškas dozės didinimo etapas bus tik vieną kartą.

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

Žmonės, kuriems yra sunkių inkstų sutrikimų

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

Kaip ir kada vartoti Otezla

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Otezla dozę?

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

Pamiršus pavartoti Otezla

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

Nustojus vartoti Otezla

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis – depresija ir mintys apie savižudybę

Nedelsdami pasakykite gydytojui apie visus elgesio ar nuotaikos pokyčius, depresijos jausmą, mintis apie savižudybę ar savižudišką elgesį (tai pasireiškia nedažnai).

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

- viduriavimas;
- pykinimas;
- galvos skausmas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pvz., peršalimas, sloga, sinusų infekcija.

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

- kosulys;
- nugaros skausmas;
- vėmimas;
- nuovargio pojūtis;
- skrandžio skausmas;
- apetito praradimas;
- dažnas tuštinimasis;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- nevirškinimas arba rėmuo;
- plaučių trachėjos uždegimas ir patinimas (bronchitas);
- bendras peršalimas (nosiaryklės uždegimas);
- depresija;
- migrena;
- įtampos tipo galvos skausmas.

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

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

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

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

Sunkaus viduriavimo, pykinimo ir vėmimo komplikacijų rizika gali būti didesnė, jei esate 65 metų ar vyresnis. Jei Jūsų žarnyno sutrikimai tampa sunkūs, turėtumėte pasitarti su gydytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Otezla

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Otezla sudėtis

Veiklioji medžiaga yra apremilastas.

- Otezla 10 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg apremilasto.
- Otezla 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.
- Otezla 30 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.

- Tabletės plėvelės sudėtyje yra polivinilo alkoholio, titano dioksido (E171), makrogolio (3350), talko, raudonojo geležies oksido (E172).
- 20 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172).
- 30 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

Otezla išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

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

Pakuočių dydžiai

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

Registruotojas ir gamintojas

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

Registruotojas

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

Gamintojas

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami ir atnaujinta informacija apie šį vaistą pateikiama išmaniuoju telefonu nuskaičius ant išorinės pakuotės esantį QR kodą. Ta pati informacija taip pat pateikiama šiuo URL adresu: www.otezla-eu-pil.com.

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