

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Otezla 10 mg filmom obložene tablete  
Otezla 20 mg filmom obložene tablete  
Otezla 30 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg apremilasta.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg apremilasta.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 57 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 114 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 171 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ružičasta, filmom obložena tableta od 10 mg u obliku romba, duljine 8 mm, s utisnutom oznakom “APR” na jednoj strani te “10” na drugoj strani.  
Smeđa, filmom obložena tableta od 20 mg u obliku romba, duljine 10 mm, s utisnutom oznakom “APR” na jednoj strani te “20” na drugoj strani.  
Bež, filmom obložena tableta od 30 mg u obliku romba, duljine 12 mm, s utisnutom oznakom “APR” na jednoj strani te “30” na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Psorijatični artritis

Lijek Otezla, primijenjen sam ili u kombinaciji s antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor ili nisu podnosili prethodnu DMARD terapiju (vidjeti dio 5.1).

### Psorijaza

Lijek Otezla indiciran je za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih nije bilo odgovora ili im je kontraindicirana ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičasto A svjetlo (PUVA).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Otezla trebaju započeti specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze ili psorijatičnog artritisa.

### Doziranje

Preporučena doza lijeka Otezla je 30 mg dvaput na dan peroralno, ujutro i navečer u razmaku od približno 12 sati, bez ograničenja u odnosu na hranu. Potrebna je početna titracija kao što je prikazano u tablici 1. Nakon početne titracije, ponovno titriranje nije potrebno.

**Tablica 1: Raspored titracije doze**

1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan i nadalje	
prije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ako bolesnici propuste dozu, sljedeću dozu treba uzeti što prije. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, ne smiju uzeti propuštenu dozu nego uzeti tu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Tijekom ključnih ispitivanja najveće poboljšanje opaženo je unutar prva 24 tjedna liječenja. Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijske koristi nakon 24 tjedna, treba ponovno razmotriti liječenje. Bolesnikov odgovor na liječenje treba redovito procjenjivati. Nema kliničkog iskustva s liječenjem duljim od 52 tjedna (vidjeti dio 5.1).

### Posebne populacije

#### Stariji bolesnici

U ovoj populaciji bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml u minuti, procijenjeno Cockcroft-Gaultovom jednadžbom), dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan. Za početnu titraciju doze u toj skupini, preporučuje se titracija lijeka Otezla samo prema prijednevnom rasporedu navedenom u tablici 1, a poslijepodnevne doze treba preskočiti (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost apremilasta u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

### Način primjene

Otezla je za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete treba progutati cijele, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6)

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu lijeka Otezla treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnicima koji su pothranjeni na početku liječenja treba redovito nadzirati tjelesnu težinu. U slučaju neobjašnjelog i klinički značajnog gubitka težine, te bolesnike treba procijeniti liječnik i valja razmotriti prekid liječenja.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena s jakim induktorom enzima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), rifampicinom, rezultirala je smanjenjem sistemske izloženosti apremilastu, što za posljedicu može imati gubitak djelotvornosti apremilasta. Stoga se ne preporučuje primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) s apremilastom. Istodobna primjena apremilasta s više doza rifampicina rezultirala je smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) apremilasta za približno 72% i maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) za približno 43%. Izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s jakim induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicin) i za posljedicu može imati smanjeni klinički odgovor.

U kliničkim ispitivanjima apremilast se primjenjivao istodobno s topikalnom terapijom (uključujući kortikosteroide, šampone na bazi katrana kamenog ugljena te pripravke za vlasište sa salicilnom kiselinom) i terapijom ultraljubičastim B zrakama (UVB).

Nije bilo klinički značajne interakcije između ketokonazola i apremilasta. Apremilast se može primjenjivati istodobno s jakim inhibitorom enzima CYP3A4 kao što je ketokonazol.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i metotreksata. Apremilast se može primjenjivati istodobno s metotreksatom.

Nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i norgestimat. Apremilast se može primjenjivati istodobno s oralnim kontraceptivima.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi

Da bi se moglo započeti s liječenjem mora se isključiti trudnoća. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako bi tijekom liječenja spriječile trudnoću.

### Trudnoća

Podaci o primjeni apremilasta u trudnica su ograničeni.

Apremilast je kontraindiciran tijekom trudnoće. Učinci apremilasta na trudnoću uključivali su embriofetalni gubitak u miševa i majmuna, smanjenje fetalne težine te odgođenu osifikaciju u miševa pri dozama višim od trenutno preporučene najviše doze za ljude. Takvi učinci nisu opaženi kada je izloženost u životinja bila 1,3 puta veća od kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Apremilast je nađen u mlijeku ženki miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se apremilast ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče, stoga se apremilast ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja.

### Plodnost

Nema podataka za plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost u mužjaka miševa pri razini izloženosti 3 puta većoj od kliničke izloženosti, a u ženki pri razini izloženosti 1 puta većoj od kliničke izloženosti. Za podatke o plodnosti u nekliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.3.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Apremilast ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava u fazi III kliničkih ispitivanja bili su poremećaji probavnog sustava, uključujući proljev (15,7%) i mučninu (13,9%). Nuspojave probavnog sustava bile su većinom blage do umjerene težine, s tim da je 0,3% proljeva i 0,3% mučnina prijavljeno kao teška nuspojava. Te nuspojave najčešće su se pojavile u prva 2 tjedna liječenja i obično su nestale unutar 4 tjedna. Druge najčešće prijavljene nuspojave uključivale su infekcije gornjih dišnih puteva (8,4%), glavobolju (7,9%) i tenzijsku glavobolju (7,2%). Sveukupno, većina nuspojava smatrala su se blage ili umjerene težine.

Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije u prvih 16 tjedana liječenja bile su proljev (1,7%) i mučnina (1,5%). Sveukupna incidencija ozbiljnih nuspojava bila je niska i nije ukazivala na zahvaćenost nijednog određenog organskog sustava.

Reakcije preosjetljivosti bile su manje često opažene u kliničkim ispitivanjima apremilasta (vidjeti dio 4.3).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene u bolesnika liječenih apremilastom navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti svih nuspojava. Unutar svakog organskog sustava i skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojave na lijek određene su na temelju podataka dobivenih u programu kliničkog razvoja apremilasta. Učestalosti nuspojava na lijek odnose se na nuspojave koje su prijavljene u skupini koja je primala apremilast u četiri ispitivanja faze III psorijatičnog artritisa (n = 1945) ili dva ispitivanja faze III psorijaze (n=1184) (najveća učestalost iz jednog ili drugog skupa objedinjenih podataka prikazana je u tablici 2).

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

**Tablica 2. Sažeti prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima faze III psorijatičnog artritisa (PsA) i/ili psorijaze (PSOR)**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Infekcije i infestacije	Često	bronhitis
		infekcije gornjih dišnih puteva
		nazofaringitis*
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	oslabljen apetit*
Psihijatrijski poremećaji	Često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često	migrena*
		tenzijska glavobolja*
		glavobolja*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev*
		mučnina*
	Često	povraćanje*
		dispepsija
		česta pražnjenja crijeva
		bol u gornjem dijelu abdomena*
gastroezofagealna refluksna bolest		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bol u leđima*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
Pretrage	Manje često	smanjenje tjelesne težine

\*Barem jedna od ovih nuspojava zabilježena je kao ozbiljna.

### Opis izabranih nuspojava

#### Gubitak tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima redovito je mjerena težina bolesnika. Srednja vrijednost opaženog gubitka tjelesne težine u bolesnika liječenih apremilastom do 52. tjedna bila je 1,99 kg. U ukupno 14,3% bolesnika koji su primali apremilast opažen je gubitak težine između 5-10%, dok je u 5,7% bolesnika koji su primali apremilast opaženi gubitak težine bio veći od 10%. Nijedan od tih bolesnika nije imao očite kliničke posljedice kao rezultat gubitka tjelesne težine. Ukupno je 0,1% bolesnika liječenih apremilastom prekinulo liječenje zbog nuspojave smanjenja tjelesne težine.

Molimo da pogledate dodatno upozorenje u dijelu 4.4. za bolesnike koji su pothranjeni na početku liječenja.

#### Depresija

Za vrijeme placebom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja faze III psorijaze, 1,2% (14/1184) bolesnika liječenih apremilastom prijavilo je depresiju u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika liječenih placebom. Nijedna prijavljena depresija nije bila ozbiljna i nije dovela do prekida sudjelovanja u ispitivanju.

### Posebne populacije

#### Stariji bolesnici

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene sveukupne razlike u sigurnosnom profilu između starijih bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina i mlađih odraslih bolesnika u dobi  $< 65$  godina.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritisom ili psorijazom i oštećenjem funkcije jetre.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa ili psorijaze, sigurnosni profil opažen u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U kliničkim ispitivanjima sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritisom ili psorijazom i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za lijek, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave** navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Apremilast je ispitan u zdravih ispitanika pri maksimalnoj ukupnoj dnevnoj dozi od 100 mg (davanoj kao 50 mg dva puta dnevno (BID)) tijekom 4,5 dana bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika zbog pojave znakova ili simptoma nuspojave te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja. U slučaju predoziranja savjetuje se simptomatska i potporna skrb.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA32

#### Mehanizam djelovanja

Apremilast, peroralni malomolekulski inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), djeluje unutarstanično kako bi modulirao mrežu proupalnih i protuupalnih medijatora. PDE4 je fosfodiesteraza specifična za ciklički adenozin monofosfat (cAMP) i fosfodiesteraza dominantna u upalnim stanicama. Inhibicija PDE4 povećava unutarstanične razine cAMP-a, što zauzvrat, modulacijom ekspresije citokina TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 i drugih upalnih citokina, smanjuje upalni odgovor. Ciklički AMP također modulira razine protuupalnih citokina kao što je IL-10. Ti proupalni i protuupalni medijatori uključeni su u psorijatični artritis i psorijazu.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijatičnim artritisom, apremilast je značajno modulirao ali nije potpuno inhibirao razine plazmatskih proteina IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 i TNF- $\alpha$ . Nakon 40 tjedana liječenja apremilastom, došlo je do smanjenja razina plazmatskih proteina IL-17 i IL-23 te do porasta IL-10. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, apremilast je smanjio debljinu epidermisa psorijatične kože, infiltraciju upalnih stanica i ekspresiju proupalnih gena, uključujući one za inducibilnu sintazu dušikova oksida (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 i IL-8.

Apremilast primijenjen u dozama do 50 mg BID nije produljio QT interval u zdravih ispitanika.

#### Iskustva iz kliničkih ispitivanja

##### *Psorijatični artritis*

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procijenjene su u 3 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) sličnog dizajna u odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom ( $\geq 3$  otečena zgloba i  $\geq 3$  bolna zgloba) unatoč prethodnom liječenju malomolekulskim ili biološkim DMARD lijekovima. Ukupno 1493 bolesnika randomizirano je i liječeno ili placebo ili apremilastom od 20 mg ili apremilastom od 30 mg davanim peroralno dvaput na dan.



Bolesnici u ovim ispitivanjima imali su dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci. Za uključivanje u ispitivanje PALACE 3, kriterij je bilo i postojanje jedne psorijatične lezije na koži (promjera najmanje 2 cm). Apremilast se primjenjivao kao monoterapija (34,8%) ili u kombinaciji sa stabilnim dozama malomolekulskih DMARD lijekova (65,2%). Bolesnici su primali apremilast u kombinaciji s jednim ili više od sljedećeg: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg tjedno, 54,5%), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g na dan, 9,0%) i leflunomid (LEF, ≤ 20 mg na dan, 7,4%). Istodobno liječenje biološkim DMARD lijekovima, uključujući blokatore TNF-a nije bilo dopušteno. U ta 3 ispitivanja uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući simetrični poliartritis (62,0%), asimetrični oligoartritis (26,9%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (6,2%), mutilirajući artritis (2,7%) i predominantni spondilitis (2,1%). Uključeni su i bolesnici s postojećom entezopatijom (63%) ili postojećim daktilitisom (42%). Ukupno 76,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno samo malomolekulskim DMARD lijekovima, a 22,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno biološkim DMARD lijekovima, uključujući 7,8% onih kojima je prethodna terapija biološkom DMARD terapijom bila neuspješna. Medijan trajanja psorijatičnog artritisa iznosio je 5 godina.

Prema planu ispitivanja, bolesnici u kojih nije nastupilo poboljšanje u broju bolnih i otečenih zglobova za najmanje 20%, smatrani su u 16. tjednu bolesnicima bez odgovora. Bolesnici koji su primali placebo i za koje se smatralo da nisu odgovorili na liječenje, bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 na slijepi način kako bi primali apremilast od 20 mg dvaput na dan ili 30 mg dvaput na dan. U 24. tjednu, svi preostali bolesnici koji su liječeni placebom prebačeni su u skupine koje su primale apremilast od 20 ili 30 mg BID.

Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) postigne odgovor 20 u 16. tjednu.

Prema kriterijima za odgovor ACR 20, liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjima u znakovima i simptomima psorijatičnog artritisa u usporedbi s placebom u 16. tjednu. Udio bolesnika s odgovorima ACR 20/50/70 u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjeni podaci ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, za apremilast od 30 mg dvaput na dan u 16. tjednu prikazani su u tablici 3. Odgovori ACR 20/50/70 održali su se do 24. tjedna.

U objedinjenim ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, stope odgovora ACR 20/50/70 održale su se do 52. tjedna (slika 1).

**Tablica 3. Udio bolesnika s odgovorima ACR u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjenim ispitivanjima u 16. tjednu**

	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>OBJEDINJENI PODACI</u>	
	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=168</u>	<u>Apremilast</u> <u>30 mg BID</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=168</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=159</u>	<u>Apremilast</u> <u>30 mg BID</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=162</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=169</u>	<u>Apremilast</u> <u>30 mg BID</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=167</u>	<u>Placebo</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=496</u>	<u>Apremilast</u> <u>30 mg BID</u> <u>+/-</u> <u>DMARD</u> <u>terapija</u> <u>N=497</u>
ACR 20 <sup>a</sup>								

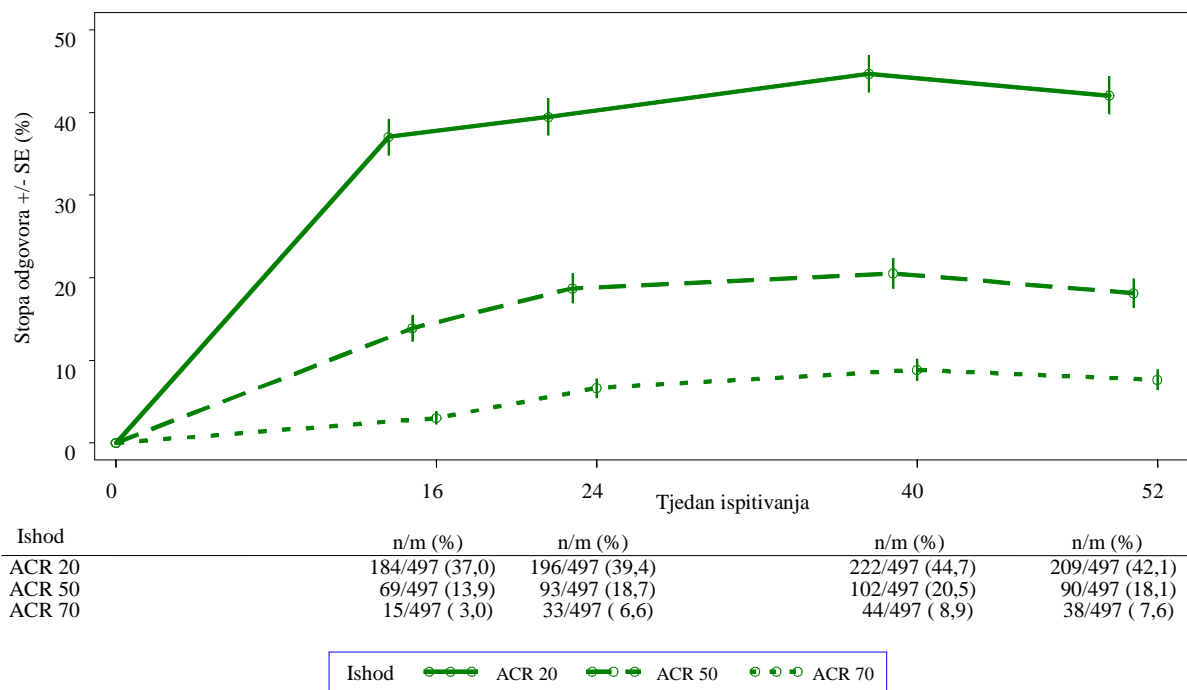
<b>16. tjedan</b>	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
<b>ACR 50</b>								
<b>16. tjedan</b>	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
<b>ACR 70</b>								
<b>16. tjedan</b>	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\*p ≤ 0,01 za apremilast naspram placeba

\*\*p ≤ 0,001 za apremilast naspram placeba

<sup>a</sup> N je broj randomiziranih i liječenih bolesnika

**Slika 1 Udio bolesnika koji su postigli odgovore ACR 20/50/70 do 52. tjedna u analizi objedinjenih ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Imputacija bolesnika bez odgovora. Ispitanici koji su prekinuli liječenje prije vremenske točke procjene i oni za koje nije bilo dovoljno podataka da se definitivno odredi status njihovog odgovora u toj vremenskoj točki, ubrojani su među ispitanike bez odgovora.

Od 497 bolesnika koji su na početku ispitivanja randomizirani na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 375 (75%) bolesnika bilo je još uvijek na toj terapiji u 52. tjednu. U tih bolesnika, odgovori ACR 20/50/70 u 52. tjednu bili su 57%, 25% odnosno 11%.

Odgovori opaženi u skupini liječenoj apremilastom bili su slični u bolesnika koji jesu i onih koji nisu istodobno primali DMARD lijekove, uključujući metotreksat. Bolesnici prethodno liječeni

DMARD ili biološkim lijekovima koji su primali apremilast, postigli su veći odgovor ACR 20 u 16. tjednu nego bolesnici koji su primali placebo.

Slični odgovori prema kriterijima ACR opaženi su u bolesnika s različitim podtipovima psorijatičnog artritisa, uključujući distalne interfalangealne zglobove. Broj bolesnika s podtipovima mutilirajućim artritismom i predominantnim spondilitisom bio je premali da bi omogućio jasnu procjenu.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, poboljšanja na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) u 28 zglobova na temelju razine C-reaktivnog proteina (CRP) te poboljšanja u udjelu bolesnika koji su postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za procjenu odgovora u psorijatičnom artritismu (PsARC) bila su veća u skupini koja je primala apremilast u usporedbi s placebom u 16. tjednu (nominalna p-vrijednost  $p \leq 0,0004$  odnosno  $p \leq 0,0017$ ). Ta poboljšanja održala su se do 24. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, rezultat DAS28(CRP) i odgovor PsARC održali su se do 52. tjedna.

U 16. i 24. tjednu, u bolesnika liječenih apremilastom opažena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakterističnim za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis) i u manifestacijama psorijaze na koži. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, ova poboljšanja održala su se do 52. tjedna.

#### Fizičko funkcioniranje i kvaliteta života povezana sa zdravljem

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te u objedinjenim ispitivanjima, u 16. tjednu bolesnici liječeni apremilastom pokazali su statistički značajno poboljšanje fizičkog funkcioniranja, procijenjeno kao promjena pokazatelja invalidnosti u Upitniku za procjenu zdravlja (HAQ-DI) u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 4). Poboljšanje rezultata HAQ-DI održalo se u 24. tjednu.

Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, promjena rezultata HAQ-DI u 52. tjednu u odnosu na početni rezultat iznosila je -0,333 u skupini koja je primala apremilast od 30 mg dvaput na dan u analizi objedinjenih podataka otvorene faze ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, u 16. i 24. tjednu pokazala su se značajna poboljšanja u bolesnika liječenih apremilastom u usporedbi s onima liječenim placebom u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem, mjerenoj kao promjena u odnosu na početne vrijednosti u domeni tjelesnog funkcioniranja (PF) u kratkom upitniku o zdravstvenom stanju, 2. verzija (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36v2), i u rezultatima Funkcionalne procjene terapije kronične bolesti - umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue). Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom, na koju su bili randomizirani na početku ispitivanja, poboljšanje fizičkog funkcioniranja i rezultata za FACIT- umor održalo se do 52. tjedna.

#### *Psorijaza*

Sigurnost i djelotvornost apremilasta bile su procijenjene u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2), u koja je bilo uključeno ukupno 1257 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koja je zahvaćala  $\geq 10\%$  tjelesne površine (engl. *Body Surface Area*, BSA), s rezultatom za pokazatelje

površine i stupnja težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI)  $\geq 12$ , statičkom općom procjenom liječnika (engl. *static Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (umjereno ili teško) i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

Ta su ispitivanja imala sličan dizajn do 32. tjedna. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 na apremilast od 30 mg BID ili placebo do 16. tjedna (placebom kontrolirana faza), a od 16. do 32. tjedna svi su bolesnici primali apremilast od 30 mg BID (faza održavanja). Za vrijeme faze obustave randomiziranog liječenja (od 32. do 52. tjedna), bolesnici koji su najprije bili randomizirani na apremilast i koji su u rezultatu PASI imali smanjenje od najmanje 75% (PASI-75) (ESTEEM 1) ili smanjenje od 50% u rezultatu PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) bili su ponovno randomizirani u 32. tjednu na placebo ili apremilast od 30 mg BID. Bolesnici koji su prema toj ponovnoj randomizaciji primali placebo, a koji su u usporedbi s početnim vrijednostima u 32. tjednu izgubili odgovor PASI-75 (ESTEEM 1) ili su izgubili 50%-tno poboljšanje u rezultatu PASI (ESTEEM 2), vraćeni su na terapiju apremilastom od 30 mg BID. Bolesnici koji nisu postigli naznačeni PASI odgovor do 32. tjedna ili koji su prvotno bili randomizirani na placebo, ostali su na apremilastu do 52. tjedna. Primjena topikalnih kortikosteroida male potentnosti na licu, pazušnim jamama i preponama, šampona na bazi katrana kamenog ugljena i/ili pripravaka za vlasište sa salicilnom kiselinom bila je dopuštena tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Nadalje, u 32. tjednu, ispitanicima koji nisu postigli odgovor PASI-75 u ispitivanju ESTEEM 1 ili odgovor PASI-50 u ESTEEM 2, bila je dopuštena primjena topikalnih terapija za psorijazu i/ili fototerapija uz terapiju apremilastom od 30 mg BID.

U oba ispitivanja primarni ishod bio je udio bolesnika koji su postigli PASI-75 u 16. tjednu. Glavni sekundarni ishod bio je udio bolesnika kojima je rezultat sPGA bio 'bez znakova psorijaze' (0) ili gotovo bez znakova (1) u 16. tjednu.

Srednja vrijednost početnog rezultata PASI bila je 19,07 (medijan 16,80), a udio bolesnika s početnim rezultatom sPGA od 3 (umjereno) i 4 (teško) iznosio je 70,0% odnosno 29,8%, uz srednju vrijednost za početnu zahvaćenost tjelesne površine od 25,19% (medijan 21,0%). Približno 30% svih bolesnika prethodno je primilo fototerapiju, a 54% bolesnika prethodno je primilo konvencionalnu sistemsku i/ili biološku terapiju za liječenje psorijaze (uključujući neuspjela liječenja), s tim da je 37% prethodno primalo konvencionalnu sistemsku terapiju, a 30% biološku terapiju. Približno jedna trećina bolesnika nije prethodno primala fototerapiju, konvencionalnu sistemsku ili biološku terapiju. Ukupno 18% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

Udio bolesnika koji su postigli odgovore PASI-50, -75 i -90 te rezultat sPGA 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1) prikazani su ispod u tablici 4. Liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjem umjerene do teške plak psorijaze, kako je pokazao udio bolesnika s odgovorom PASI-75 u 16. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo. U 16. tjednu pokazalo se također kliničko poboljšanje mjereno kao rezultat sPGA, PASI-50 i PASI-90. Osim toga, apremilast je pokazao dobitno liječenje u mnogim manifestacijama psorijaze uključujući pruritus, bolest noktiju, zahvaćenost vlasišta i mjere kvalitete života.

**Tablica 4. Klinički odgovor u 16. tjednu u ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>30 mg BID APR*</b>	<b>Placebo</b>	<b>30 mg BID APR*</b>
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> bez znakova ili gotovo bez znakova, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Postotak promjene u BSA<sup>e</sup> (%) srednja vrijednost ± SD</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Promjena u pruritusu VAS<sup>f</sup> (mm), srednja vrijednost ± SD</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Promjena u DLQI<sup>g</sup>, srednja vrijednost ± SD</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Promjena u SF-36 MCS<sup>h</sup>, srednja vrijednost ± SD</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 za apremilast naspram placeba, osim za ESTEEM 2 PASI 90 i promjenu u SF-36 MCS gdje je p = 0,0042 odnosno p = 0,0078.

<sup>a</sup> FAS = svi ispitanici za analizu

<sup>b</sup> LOCF = prijenos zadnjeg opažanja

<sup>c</sup> PASI = pokazatelj površine i stupnja težine psorijaze

<sup>d</sup> sPGA = statička opća liječnička procjena

<sup>e</sup> BSA = površina tijela

<sup>f</sup> VAS = vizualna analogna ljestvica; 0 = nema svrbeža, 100 = najjači svrbež

<sup>g</sup> DLQI = dermatološki indeks kvalitete života; 0 = bez utjecaja, 30 = osobito jak utjecaj

<sup>h</sup> SF-36 MCS = kratki upitnik o zdravstvenom stanju od 36 čestica kao dio ispitivanja medicinskih ishoda liječenja, mentalno zdravlje

Klinička dobrobit apremilasta dokazana je u više podskupina definiranih prema početnim demografskim podacima i kliničkim karakteristikama bolesti prije liječenja (uključujući trajanje psorijaze i bolesnike s psorijatičnim artritisom u anamnezi). Klinička dobrobit apremilasta dokazana je i bez obzira na prethodnu upotrebu lijekova protiv psorijaze i odgovor na prethodna liječenja psorijaze (tablica 6). Slične stope odgovora opažene su za sve raspone tjelesne težine.

Odgovor na apremilast bio je brz, sa značajno većim poboljšanjima znakova i simptoma psorijaze, uključujući PASI, nelagodu/bol kože i pruritus, u usporedbi s onima koji su primali placebo do 2. tjedna. Općenito, PASI odgovori su postignuti do 16. tjedna i održali su se do 32. tjedna.

U oba ispitivanja, srednja vrijednost postotka poboljšanja u rezultatu PASI u odnosu na početnu vrijednost ostala je stabilna tijekom faze obustave randomiziranog liječenja u bolesnika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5).

**Tablica 5. Postojanost učinka među ispitanicima randomiziranim na APR 30 BID u 0. tjednu koji su ponovno randomizirani na APR 30 BID od 32. do 52. tjedna**

	<u>Vremenska točka procjene</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-75 u 32. tjednu</u>	<u>Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-50 u 32. tjednu</u>
<b>Postotak promjene u rezultatu PASI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SD<sup>a</sup></b>	16. tjedan	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. tjedan	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. tjedan	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Promjena u DLQI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SD<sup>a</sup></b>	16. tjedan	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. tjedan	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. tjedan	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Udio ispitanika s rezultatom psorijaze vlasšta (ScPGA) 0 ili 1 prema općoj procjeni liječnika, n/N (%)<sup>b</sup></b>	16. tjedan	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. tjedan	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. tjedan	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Uključuje bolesnike koji su ponovno randomizirani na APR 30 BID u 32. tjednu, s tim da je u ispitivanom tjednu procijenjena vrijednost prije i poslije početka liječenja.

<sup>b</sup> N se odnosi na ispitanike s umjerenom ili većom psorijazom vlasšta na početku koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na APR 30 BID. Ispitanici za koje nije bilo podataka smatrali su se ispitanicima bez odgovora.

U ispitivanju ESTEEM 1, približno 61% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-75, koji su u fazi obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 11,7% imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka odgovora PASI-75 među bolesnicima koji su bili ponovno randomizirani na placebo iznosio je 5,1 tjedan.

U ispitivanju ESTEEM 2, približno 80,3% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-50, koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 24,2% imalo je odgovor PASI-50 u 52.

tjednu. Medijan vremena do gubitka poboljšanja u rezultatu PASI od 50% iz 32. tjedna iznosio je 12,4 tjedna.

Nakon obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu, približno 70% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 1 i 65,6% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 2 vratilo se na odgovore PASI-75 (ESTEEM 1) ili PASI-50 (ESTEEM 2) poslije ponovnog uvođenja terapije apremilastom. Zbog ustroja ispitivanja, trajanje ponovnog liječenja je bilo varijabilno i u rasponu od 2,6 do 22,1 tjedna.

U ispitivanju ESTEEM 1, bolesnicima randomiziranim na apremilast na početku ispitivanja koji nisu postigli odgovor PASI-75 u 32. tjednu bile su dopuštene primjena istodobne topikalne terapije i/ili UVB fototerapija između 32. i 52. tjedna. Od tih bolesnika 12% postiglo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu uz liječenje apremilastom i topikalnom terapijom i/ili fototerapijom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ustanovljena su u 16. tjednu značajna poboljšanja (smanjenja) psorijaze noktiju mjerena kao srednja vrijednost postotka promjene pokazatelja stupnja težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) u odnosu na početnu vrijednost ( $p < 0,0001$  odnosno  $p = 0,0052$ ). Daljnja poboljšanja u psorijazi noktiju opažena su u 32. tjednu u bolesnika kontinuirano liječenih apremilastom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u psorijazi vlasišta koja je bila najmanje umjerene težine ( $\geq 3$ ), mjereno kao udio bolesnika s psorijazom vlasišta koji su prema Općoj procjeni liječnika (ScPGA) u 16. tjednu postigli rezultat 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1), opažena su u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ( $p < 0,0001$  u oba ispitivanja). Poboljšanja su se obično održala u ispitanika koji su od 32. do 52. tjedna ponovno randomizirani na lijek Otezla (tablica 5).

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u kvaliteti života mjerenoj prema dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) i rezultatima SF-36v2MCS, pokazala su se u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 4). Poboljšanja u DLQI održala su se do 52. tjedna u ispitanika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5). Osim toga, u ispitivanju ESTEEM 1 značajno poboljšanje u rezultatu Upitnika o radnoj ograničenosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) postigli su bolesnici koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apremilast se dobro apsorbira i nakon peroralne primjene apsolutna bioraspoloživost mu je približno 73%, a vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže za medijan vremena ( $t_{max}$ ) od približno 2,5 sati. Farmakokinetika apremilasta je linearna, s porastom sistemske izloženosti proporcionalnim dozi u rasponu od 10 do 100 mg na dan. Akumulacija je minimalna kada se apremilast primjenjuje jedanput na dan, a kada se primjenjivao dvaput na dan, iznosila je približno 53% u zdravih ispitanika i 68% u bolesnika s psorijazom. Istodobna primjena s hranom ne mijenja bioraspoloživost, stoga se apremilast može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Vežanje apremilasta na proteine u ljudskoj plazmi približno je 68%. Srednji prividni volumen distribucije ( $V_d$ ) iznosi 87 l, što pokazuje ekstravaskularnu distribuciju.

### Biotransformacija

Apremilast se opsežno metabolizira putevima sa i bez posredovanja enzima CYP, uključujući oksidaciju, hidrolizu i konjugaciju, što upućuje na to da nije vjerojatno da će inhibicija jednog puta klirensa prouzročiti izrazitu interakciju lijekova. Oksidacijski metabolizam apremilasta prvenstveno je posredovan CYP3A4, uz manje doprinose od strane CYP1A2 i CYP2A6. Nakon peroralne primjene apremilast je glavna cirkulirajuća komponenta. Apremilast se opsežno metabolizira, s tim da se od primijenjenog osnovnog spoja samo 3% nađe u mokraći, a 7% u stolici. Glavni cirkulirajući neaktivni metabolit je glukunoridni konjugat *O*-demetiliranog apremilasta (M12). Dosljedno činjenici da je apremilast supstrat CYP3A4, izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4.

*In vitro*, apremilast nije inhibitor niti induktor enzima citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da će apremilast primijenjen istodobno sa supstratima enzima CYP utjecati na klirens i izloženost djelatnim tvarima koje metaboliziraju enzimi CYP.

*In vitro*, apremilast je supstrat i slabi inhibitor P-glikoproteina ( $IC_{50} > 50\mu M$ ), međutim, ne očekuje se da će doći do klinički važnih interakcija lijekova posredovanih putem P-gp-a.

*In vitro*, apremilast ima mali do nikakav inhibitorni učinak ( $IC_{50} > 10\mu M$ ) na prijenosnik organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporter*, OAT) 1 i OAT3, prijenosnik organskih kationa (engl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 i OATP1B3 ili na protein otpornosti raka dojke na lijekove (BCRP) i nije supstrat tih prijenosnika. Dakle, nisu vjerojatne klinički važne interakcije lijekova kada se apremilast primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika.

### Eliminacija

Klirens apremilasta u plazmi u prosjeku je oko 10 l/h u zdravih ispitanika, s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 9 sati. Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog apremilasta, oko 58% radioaktivnosti nađe se u mokraći i oko 39% u stolici, s oko 3% radioaktivne doze pronađene u obliku apremilasta u mokraći i oko 7% u stolici.

### Stariji bolesnici

Apremilast je ispitan u mladih i starijih zdravih ispitanika. Izloženost apremilastu viša je oko 13% u AUC-u i oko 6% u vrijednosti  $C_{max}$  u ispitanika starije dobi (od 65 do 85 godina) nego u mladih ispitanika (od 18 do 55 godina). Za ispitanike starije od 75 godina farmakokinetički podaci dobiveni u kliničkim ispitivanjima su ograničeni. U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze.



### Oštećenje funkcije bubrega

U farmakokinetici apremilasta nema značajne razlike između ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i podudarnih zdravih ispitanika (N = 8 u svakoj od tih skupina). Rezultati potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili CLcr < 30 ml/min). U 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima je primijenjena jedna doza od 30 mg apremilasta, vrijednost AUC-a apremilasta povećala se za približno 89%, a C<sub>max</sub> za 42%.

### Oštećenje funkcije jetre

Na farmakokinetiku apremilasta i njegova glavnog metabolita M12 ne utječe umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermatološku iritaciju ili fototoksičnost.

### Plodnost i rani embrionalni razvoj

U ispitivanju plodnosti mužjaka miševa, apremilast u peroralnim dozama od 1, 10, 20 i 50 mg/kg na dan nije prouzročio učinke na plodnost mužjaka; razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) na plodnost mužjaka bila je veća od 50 mg/kg na dan (3 puta veća od kliničke izloženosti).

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, produljenje ciklusa estrusa i dulje vrijeme do parenja opaženo je pri dozi od 20 mg/kg na dan i višoj; unatoč tome, svi su se miševi parili i stope skotnosti nisu se promijenile. Razina pri kojoj nije opažen učinak (NOEL) na plodnost ženki bila je 10 mg/kg na dan (1,0 puta veća od kliničke izloženosti).

### Embriofetalni razvoj

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, apsolutne i/ili relativne težine srca majki povećale su se pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Veći broj ranih resorpcija i smanjeni broj osifikacija tarzalnih kostiju opaženi su pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Smanjene fetalne težine i zakašnjela osifikacija supraokcipitalne kosti lubanje opaženi su pri dozama od 40 i 80 mg/kg na dan. Maternalni i razvojni NOEL u miševa bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veće od kliničke izloženosti).

U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u majmuna, peroralne doze od 20, 50, 200 i 1000 mg/kg na dan rezultirale su povećanjem prenatalnog gubitka (pobačaji) povezanim s dozom i to pri dozama od 50 mg/kg na dan i višim; učinak povezan s ispitivanim lijekom nije opažen u prenatalnom gubitku pri dozama od 20 mg/kg na dan (1,4 puta veća od kliničke izloženosti).

### Prenatalni i postnatalni razvoj

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, apremilast je peroralno primijenjen skotnim ženkama miša u dozama od 10, 80 i 300 mg/kg na dan od 6. dana gestacije do 20. dana laktacije. Smanjenja u težini majke i dobivanje na težini te jedna smrt povezana s teškim okotom mladunčadi bile su opažene pri dozi od 300 mg/kg na dan. Tjelesni znakovi maternalne toksičnosti povezani s okoćivanjem mladunčadi također su opaženi u jedne ženke miša pri svakoj

dozi od 80 i 300 mg/kg na dan. Povećana perinatalna i postnatalna smrtnost mladunčadi te smanjena težina mladunčadi u prvom tjednu laktacije opaženi su pri dozi  $\geq 80$  mg/kg na dan ( $\geq 4,0$  puta većoj od kliničke izloženosti). Nije bilo učinaka povezanih s apremilastom na trajanje trudnoće, na broj skotnih ženki miševa na kraju gestacijskog razdoblja, na broj ženki miševa koje su okotile leglo ili na neke druge razvojne učinke u mladunčadi nakon 7. postnatalnog dana. Vjerojatno je da su razvojni učinci opaženi u mladunčadi tijekom prvog tjedna postnatalnog razdoblja bili povezani s toksičnošću izazvanom apremilastom (smanjena težina mladunčadi i sposobnost preživljenja) i/ili nedostatkom maternalne skrbi (veća incidencija nepostojanja mlijeka u želucu mladunčadi). Svi razvojni učinci bili su opaženi u prvim tjednima postnatalnog razdoblja; tijekom preostalih razdoblja prije i poslije odvajanja od majke, uključujući spolno sazrijevanje, parametre ponašanja, parenja, plodnosti i maternice, nisu uočeni učinci povezani s apremilastom. NOEL u miševa za maternalnu toksičnost i F1 naraštaj bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veći od kliničkog AUC-a).

#### Ispitivanja kancerogenosti

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora nisu dala dokaze za kancerogenost povezanu s terapijom apremilastom.

#### Ispitivanja genotoksičnosti

Apremilast nije genotoksičan. Apremilast nije izazvao mutacije u Amesovom testu ili kromosomske aberacije u kulturama ljudskih limfocita periferne krvi u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. Apremilast nije bio klastogen u *in vivo* testu mišjih mikronukleusa pri dozama do 2000 mg/kg na dan.

#### Ostala ispitivanja

Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermalnu iritaciju ili fototoksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)

Tablete od 20 mg sadrže također žuti željezov oksid (E172).

Tablete od 30 mg sadrže također žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

21 mjesec.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakiranje za započinjanje liječenja sadrži 27 filmom obloženih tableta (4 x10 mg, 4x 20 mg, 19 x 30 mg).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Velika Britanija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/981/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Otezla 30 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 171 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Bež, filmom obložena tableta od 30 mg u obliku romba, duljine 12 mm, s utisnutom oznakom “APR” na jednoj strani te “30” na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Psorijatični artritis

Lijek Otezla, primijenjen sam ili u kombinaciji s antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor ili nisu podnosili prethodnu DMARD terapiju (vidjeti dio 5.1).

#### Psorijaza

Lijek Otezla indiciran je za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih nije bilo odgovora ili im je kontraindicirana ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičasto A svjetlo (PUVA).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Otezla trebaju započeti specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze ili psorijatičnog artritisa.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Otezla je 30 mg dvaput na dan peroralno, ujutro i navečer u razmaku od približno 12 sati, bez ograničenja u odnosu na hranu. Potrebna je početna titracija kao što je prikazano u tablici 1. Nakon početne titracije, ponovno titriranje nije potrebno.

**Tablica 1: Raspored titracije doze**

1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan i nadalje	
prije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ako bolesnici propuste dozu, sljedeću dozu treba uzeti što prije. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, ne smiju uzeti propuštenu dozu nego uzeti tu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Tijekom ključnih ispitivanja najveće poboljšanje opaženo je unutar prva 24 tjedna liječenja. Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijske koristi nakon 24 tjedna, treba ponovno razmotriti liječenje. Bolesnikov odgovor na liječenje treba redovito procjenjivati. Nema kliničkog iskustva s liječenjem duljim od 52 tjedna (vidjeti dio 5.1).

#### Posebne populacije

##### Stariji bolesnici

U ovoj populaciji bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml u minuti, procijenjeno Cockcroft-Gaultovom jednadžbom), dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan. Za početnu titraciju doze u toj skupini, preporučuje se titracija lijeka Otezla samo prema prijednevnom rasporedu navedenom u tablici 1, a poslijepodnevne doze treba preskočiti (vidjeti dio 5.2).

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

##### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost apremilasta u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

#### Način primjene

Otezla je za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete treba progutati cijele, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6)

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu lijeka Otezla treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnicima koji su pothranjeni na početku liječenja treba redovito nadzirati tjelesnu težinu. U slučaju neobjašnjeg i klinički značajnog gubitka težine, te bolesnike treba procijeniti liječnik i valja razmotriti prekid liječenja.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena s jakim induktorom enzima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), rifampicinom, rezultirala je smanjenjem sistemske izloženosti apremilastu, što za posljedicu može imati gubitak djelotvornosti apremilasta. Stoga se ne preporučuje primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) s apremilastom. Istodobna primjena apremilasta s više doza rifampicina rezultirala je smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) apremilasta za približno 72% i maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) za približno 43%. Izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s jakim induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicin) i za posljedicu može imati smanjeni klinički odgovor.

U kliničkim ispitivanjima apremilast se primjenjivao istodobno s topikalnom terapijom (uključujući kortikosteroide, šampone na bazi katrana kamenog ugljena te pripravke za vlasište sa salicilnom kiselinom) i terapijom ultraljubičastim B zrakama (UVB).

Nije bilo klinički značajne interakcije između ketokonazola i apremilasta. Apremilast se može primjenjivati istodobno s jakim inhibitorom enzima CYP3A4 kao što je ketokonazol.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i metotreksata. Apremilast se može primjenjivati istodobno s metotreksatom.

Nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i norgestimat. Apremilast se može primjenjivati istodobno s oralnim kontraceptivima.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi

Da bi se moglo započeti s liječenjem mora se isključiti trudnoća. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako bi tijekom liječenja spriječile trudnoću.

##### Trudnoća

Podaci o primjeni apremilasta u trudnica su ograničeni.

Apremilast je kontraindiciran tijekom trudnoće. Učinci apremilasta na trudnoću uključivali su embriofetalni gubitak u miševa i majmuna, smanjenje fetalne težine te odgođenu osifikaciju u

miševa pri dozama višim od trenutno preporučene najviše doze za ljude. Takvi učinci nisu opaženi kada je izloženost u životinja bila 1,3 puta veća od kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Apremilast je nađen u mlijeku ženki miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se apremilast ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče, stoga se apremilast ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja.

#### Plodnost

Nema podataka za plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost u mužjaka miševa pri razini izloženosti 3 puta većoj od kliničke izloženosti, a u ženki pri razini izloženosti 1 puta većoj od kliničke izloženosti. Za podatke o plodnosti u nekliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.3.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Apremilast ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava u fazi III kliničkih ispitivanja bili su poremećaji probavnog sustava, uključujući proljev (15,7%) i mučninu (13,9%). Nuspojave probavnog sustava bile su većinom blage do umjerene težine, s tim da je 0,3% proljeva i 0,3% mučnina prijavljeno kao teška nuspojava. Te nuspojave najčešće su se pojavile u prva 2 tjedna liječenja i obično su nestale unutar 4 tjedna. Druge najčešće prijavljene nuspojave uključivale su infekcije gornjih dišnih puteva (8,4%), glavobolju (7,9%) i tenzijsku glavobolju (7,2%). Sveukupno, većina nuspojave smatrale su se blage ili umjerene težine.

Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida terapije u prvih 16 tjedana liječenja bile su proljev (1,7%) i mučnina (1,5%). Sveukupna incidencija ozbiljnih nuspojave bila je niska i nije ukazivala na zahvaćenost nijednog određenog organskog sustava.

Reakcije preosjetljivosti bile su manje često opažene u kliničkim ispitivanjima apremilasta (vidjeti dio 4.3).

#### Tablični popis nuspojave

Nuspojave opažene u bolesnika liječenih apremilastom navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti svih nuspojave. Unutar svakog organskog sustava i skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojave na lijek određene su na temelju podataka dobivenih u programu kliničkog razvoja apremilasta. Učestalosti nuspojave na lijek odnose se na nuspojave koje su prijavljene u skupini koja je primala apremilast u četiri ispitivanja faze III psorijatičnog artritisa (n = 1945) ili dva ispitivanja faze III psorijaze (n=1184) (najveća učestalost iz jednog ili drugog skupa objedinjenih podataka prikazana je u tablici 2).

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

**Tablica 2. Sažeti prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima faze III psorijatičnog artritisa (PsA) i/ili psorijaze (PSOR)**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	bronhitis
		infekcije gornjih dišnih puteva
		nazofaringitis*
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	oslabljen apetit*
Psihijatrijski poremećaji	Često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često	migrena*
		tenzijska glavobolja*
		glavobolja*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev*
		mučnina*
	Često	povraćanje*
		dispepsija
		česta pražnjenja crijeva
		bol u gornjem dijelu abdomena*
gastroezofagealna refluksna bolest		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bol u leđima*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
Pretrage	Manje često	smanjenje tjelesne težine

\*Barem jedna od ovih nuspojava zabilježena je kao ozbiljna.



## Opis izabranih nuspojava

### Gubitak tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima redovito je mjerena težina bolesnika. Srednja vrijednost opaženog gubitka tjelesne težine u bolesnika liječenih apremilastom do 52. tjedna bila je 1,99 kg. U ukupno 14,3% bolesnika koji su primali apremilast opažen je gubitak težine između 5-10%, dok je u 5,7% bolesnika koji su primali apremilast opaženi gubitak težine bio veći od 10%. Nijedan od tih bolesnika nije imao očite kliničke posljedice kao rezultat gubitka tjelesne težine. Ukupno je 0,1% bolesnika liječenih apremilastom prekinulo liječenje zbog nuspojave smanjenja tjelesne težine.

Molimo da pogledate dodatno upozorenje u dijelu 4.4. za bolesnike koji su pothranjeni na početku liječenja.

### Depresija

Za vrijeme placebom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja faze III psorijaze, 1,2% (14/1184) bolesnika liječenih apremilastom prijavilo je depresiju u usporedbi s 0,5% (2/418) bolesnika liječenih placebom. Nijedna prijavljena depresija nije bila ozbiljna i nije dovela do prekida sudjelovanja u ispitivanju.

### Posebne populacije

#### Stariji bolesnici

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene sveukupne razlike u sigurnosnom profilu između starijih bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina i mlađih odraslih bolesnika u dobi  $< 65$  godina.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritisom ili psorijazom i oštećenjem funkcije jetre.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa ili psorijaze, sigurnosni profil opažen u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U kliničkim ispitivanjima sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritisom ili psorijazom i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za lijek, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Apremilast je ispitan u zdravih ispitanika pri maksimalnoj ukupnoj dnevnoj dozi od 100 mg (davanoj kao 50 mg dva puta dnevno (BID)) tijekom 4,5 dana bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika zbog pojave znakova ili simptoma nuspojave te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja. U slučaju predoziranja savjetuje se simptomatska i potporna skrb.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA32

#### Mehanizam djelovanja

Apremilast, peroralni malomolekulski inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), djeluje unutarstanično kako bi modulirao mrežu proupalnih i protuupalnih medijatora. PDE4 je fosfodiesteraza specifična za ciklički adenozin monofosfat (cAMP) i fosfodiesteraza dominantna u upalnim stanicama. Inhibicija PDE4 povećava unutarstanične razine cAMP-a, što zauzvrat, modulacijom ekspresije citokina TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 i drugih upalnih citokina, smanjuje upalni odgovor. Ciklički AMP također modulira razine protuupalnih citokina kao što je IL-10. Ti proupalni i protuupalni medijatori uključeni su u psorijatični artritis i psorijazu.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijatičnim artritisom, apremilast je značajno modulirao ali nije potpuno inhibirao razine plazmatskih proteina IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 i TNF- $\alpha$ . Nakon 40 tjedana liječenja apremilastom, došlo je do smanjenja razina plazmatskih proteina IL-17 i IL-23 te do porasta IL-10. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, apremilast je smanjio debljinu epidermisa psorijatične kože, infiltraciju upalnih stanica i ekspresiju proupalnih gena, uključujući one za inducibilnu sintazu dušikova oksida (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 i IL-8.

Apremilast primijenjen u dozama do 50 mg BID nije produljio QT interval u zdravih ispitanika.

#### Iskustva iz kliničkih ispitivanja

##### *Psorijatični artritis*

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procijenjene su u 3 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) sličnog dizajna u odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom ( $\geq 3$  otečena zglobova i  $\geq 3$  bolna zglobova) unatoč prethodnom liječenju malomolekulskim ili biološkim DMARD lijekovima. Ukupno 1493 bolesnika randomizirano je i liječeno ili placebo ili apremilastom od 20 mg ili apremilastom od 30 mg davanim peroralno dvaput na dan.

Bolesnici u ovim ispitivanjima imali su dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci. Za uključivanje u ispitivanje PALACE 3, kriterij je bilo i postojanje jedne psorijatične lezije na koži (promjera najmanje 2 cm). Apremilast se primjenjivao kao monoterapija (34,8%) ili u kombinaciji sa stabilnim dozama malomolekulskih DMARD lijekova (65,2%). Bolesnici su primali apremilast u kombinaciji s jednim ili više od sljedećeg: metotreksat (MTX,  $\leq 25$  mg tjedno, 54,5%), sulfasalazin (SSZ,  $\leq 2$  g na dan, 9,0%) i leflunomid (LEF,  $\leq 20$  mg na dan, 7,4%). Istodobno liječenje biološkim DMARD lijekovima, uključujući blokatore TNF-a nije bilo dopušteno. U ta 3 ispitivanja uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući simetrični poliartritis (62,0%), asimetrični oligoartritis (26,9%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (6,2%), mutilirajući artritis (2,7%) i predominantni spondilitis (2,1%). Uključeni su i bolesnici s postojećom entezopatijom (63%) ili postojećim daktilitisom (42%). Ukupno 76,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno samo malomolekulskim DMARD lijekovima, a 22,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno biološkim DMARD lijekovima, uključujući 7,8%

onih kojima je prethodna terapija biološkom DMARD terapijom bila neuspješna. Medijan trajanja psorijatičnog artritisa iznosio je 5 godina.

Prema planu ispitivanja, bolesnici u kojih nije nastupilo poboljšanje u broju bolnih i otečenih zglobova za najmanje 20%, smatrani su u 16. tjednu bolesnicima bez odgovora. Bolesnici koji su primali placebo i za koje se smatralo da nisu odgovorili na liječenje, bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 na slijepi način kako bi primali apremilast od 20 mg dvaput na dan ili 30 mg dvaput na dan. U 24. tjednu, svi preostali bolesnici koji su liječeni placebom prebačeni su u skupine koje su primale apremilast od 20 ili 30 mg BID.

Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) postigne odgovor 20 u 16. tjednu.

Prema kriterijima za odgovor ACR 20, liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjima u znakovima i simptomima psorijatičnog artritisa u usporedbi s placebom u 16. tjednu. Udio bolesnika s odgovorima ACR 20/50/70 u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjeni podaci ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, za apremilast od 30 mg dvaput na dan u 16. tjednu prikazani su u tablici 3. Odgovori ACR 20/50/70 održali su se do 24. tjedna.

U objedinjenim ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, stope odgovora ACR 20/50/70 održale su se do 52. tjedna (slika 1).

**Tablica 3. Udio bolesnika s odgovorima ACR u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjenim ispitivanjima u 16. tjednu**

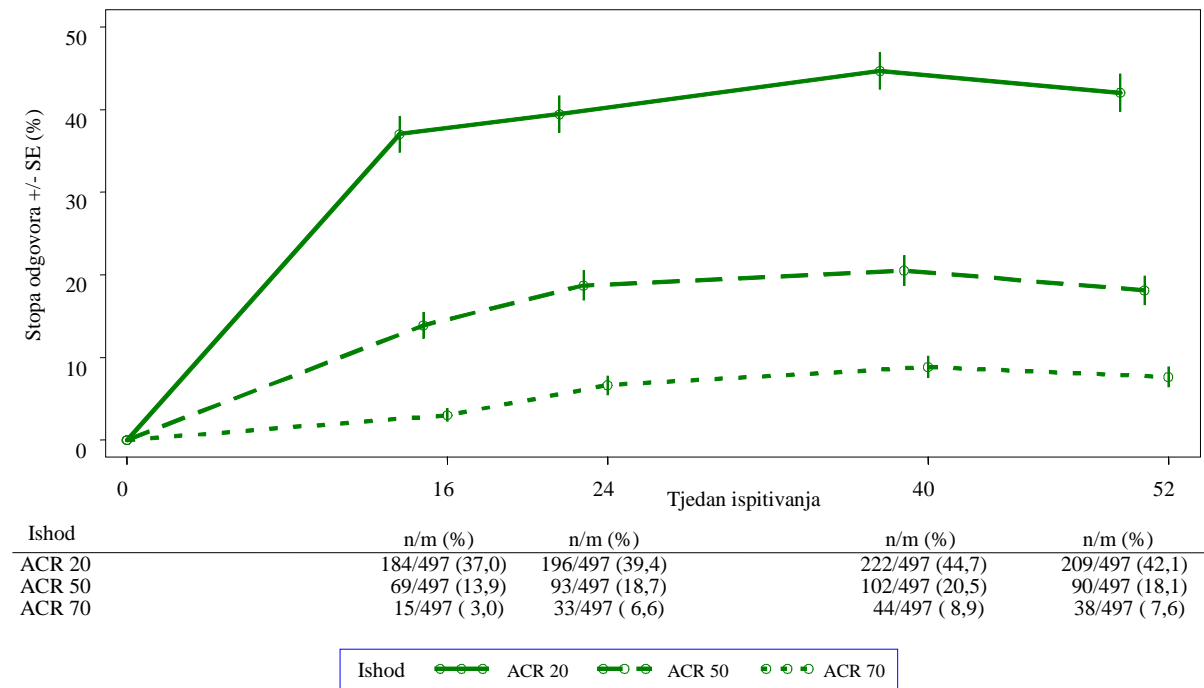
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>OBJEDINJENI PODACI</u>	
	<u>Placebo</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=168</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=168</u>	<u>Placebo</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=159</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=162</u>	<u>Placebo</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=169</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=167</u>	<u>Placebo</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=496</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>  <u>+/- DMARD terapija</u> <u>N=497</u>
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>16. tjedan</b>	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
<b>ACR 50</b>								
<b>16. tjedan</b>	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
<b>ACR 70</b>								
<b>16. tjedan</b>	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\*p ≤ 0,01 za apremilast naspram placeba

\*\*p ≤ 0,001 za apremilast naspram placeba

<sup>a</sup>N je broj randomiziranih i liječenih bolesnika

**Slika 1 Udio bolesnika koji su postigli odgovore ACR 20/50/70 do 52. tjedna u analizi objedinjenih ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Imputacija bolesnika bez odgovora. Ispitanici koji su prekinuli liječenje prije vremenske točke procjene i oni za koje nije dovoljno podataka da se definitivno odredi status njihovog odgovora u toj vremenskoj točki, ubrojani su među ispitanike bez odgovora.

Od 497 bolesnika koji su na početku ispitivanja randomizirani na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 375 (75%) bolesnika bilo je još uvijek na toj terapiji u 52. tjednu. U tih bolesnika, odgovori ACR 20/50/70 u 52. tjednu bili su 57%, 25% odnosno 11%.

Odgovori opaženi u skupini liječenoj apremilastom bili su slični u bolesnika koji jesu i onih koji nisu istodobno primali DMARD lijekove, uključujući metotreksat. Bolesnici prethodno liječeni DMARD ili biološkim lijekovima koji su primali apremilast, postigli su veći odgovor ACR 20 u 16. tjednu nego bolesnici koji su primali placebo.

Slični odgovori prema kriterijima ACR opaženi su u bolesnika s različitim podtipovima psorijatičnog artritisa, uključujući distalne interfalangealne zglobove. Broj bolesnika s podtipovima mutilirajućim artritismom i predominantnim spondilitisom bio je premali da bi omogućio jasnu procjenu.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, poboljšanja na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) u 28 zglobova na temelju razine C-reaktivnog proteina (CRP) te poboljšanja u udjelu bolesnika koji su postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za procjenu odgovora u psorijatičnom artritismu (PsARC) bila su veća u skupini koja je primala apremilast u usporedbi s placebom u 16. tjednu (nominalna p-vrijednost  $p \leq 0,0004$  odnosno  $p \leq 0,0017$ ). Ta poboljšanja održala su se do 24. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, rezultat DAS28(CRP) i odgovor PsARC održali su se do 52. tjedna.

U 16. i 24. tjednu, u bolesnika liječenih apremilastom opažena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakterističnim za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis) i u manifestacijama psorijaze na koži. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, ova poboljšanja održala su se do 52. tjedna.

#### Fizičko funkcioniranje i kvaliteta života povezana sa zdravljem

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te u objedinjenim ispitivanjima, u 16. tjednu bolesnici liječeni apremilastom pokazali su statistički značajno poboljšanje fizičkog funkcioniranja, procijenjeno kao promjena pokazatelja invalidnosti u Upitniku za procjenu zdravlja (HAQ-DI) u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 4). Poboljšanje rezultata HAQ-DI održalo se u 24. tjednu.

Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, promjena rezultata HAQ-DI u 52. tjednu u odnosu na početni rezultat iznosila je -0,333 u skupini koja je primala apremilast od 30 mg dvaput na dan u analizi objedinjenih podataka otvorene faze ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, u 16. i 24. tjednu pokazala su se značajna poboljšanja u bolesnika liječenih apremilastom u usporedbi s onima liječenim placebo u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem, mjerenoj kao promjena u odnosu na početne vrijednosti u domeni tjelesnog funkcioniranja (PF) u kratkom upitniku o zdravstvenom stanju, 2. verzija (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36v2), i u rezultatima Funkcionalne procjene terapije kronične bolesti - umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue). Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom, na koju su bili randomizirani na početku ispitivanja, poboljšanje fizičkog funkcioniranja i rezultata za FACIT- umor održalo se do 52. tjedna.

#### *Psorijaza*

Sigurnost i djelotvornost apremilasta bile su procijenjene u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2), u koja je bilo uključeno ukupno 1257 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koja je zahvaćala  $\geq 10\%$  tjelesne površine (engl. *Body Surface Area*, BSA), s rezultatom za pokazatelje površine i stupnja težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI)  $\geq 12$ , statičkom općom procjenom liječnika (engl. *static Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (umjereno ili teško) i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

Ta su ispitivanja imala sličan dizajn do 32. tjedna. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 na apremilast od 30 mg BID ili placebo do 16. tjedna (placebom kontrolirana faza), a od 16. do 32. tjedna svi su bolesnici primali apremilast od 30 mg BID (faza održavanja). Za vrijeme faze obustave randomiziranog liječenja (od 32. do 52. tjedna), bolesnici koji su najprije bili randomizirani na apremilast i koji su u rezultatu PASI imali smanjenje od najmanje 75% (PASI-75) (ESTEEM 1) ili smanjenje od 50% u rezultatu PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) bili su ponovno randomizirani u 32. tjednu na placebo ili apremilast od 30 mg BID. Bolesnici koji su prema toj ponovnoj randomizaciji primali placebo, a koji su u usporedbi s početnim vrijednostima u 32. tjednu izgubili odgovor PASI-75 (ESTEEM 1) ili su izgubili 50%-tno poboljšanje u rezultatu PASI (ESTEEM 2), vraćeni su na terapiju apremilastom od 30 mg BID. Bolesnici koji nisu postigli naznačeni PASI odgovor do 32. tjedna ili koji su prvotno bili randomizirani na placebo, ostali su na apremilastu do 52. tjedna. Primjena topikalnih

kortikosteroida male potentnosti na licu, pazušnim jamama i preponama, šampona na bazi katrana kamenog ugljena i/ili pripravaka za vlasište sa salicilnom kiselinom bila je dopuštena tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Nadalje, u 32. tjednu, ispitanicima koji nisu postigli odgovor PASI-75 u ispitivanju ESTEEM 1 ili odgovor PASI-50 u ESTEEM 2, bila je dopuštena primjena topikalnih terapija za psorijazu i/ili fototerapija uz terapiju apremilastom od 30 mg BID.

U oba ispitivanja primarni ishod bio je udio bolesnika koji su postigli PASI-75 u 16. tjednu. Glavni sekundarni ishod bio je udio bolesnika kojima je rezultat sPGA bio 'bez znakova psorijaze' (0) ili gotovo bez znakova (1) u 16. tjednu.

Srednja vrijednost početnog rezultata PASI bila je 19,07 (medijan 16,80), a udio bolesnika s početnim rezultatom sPGA od 3 (umjereno) i 4 (teško) iznosio je 70,0% odnosno 29,8%, uz srednju vrijednost za početnu zahvaćenost tjelesne površine od 25,19% (medijan 21,0%). Približno 30% svih bolesnika prethodno je primilo fototerapiju, a 54% bolesnika prethodno je primilo konvencionalnu sistemsku i/ili biološku terapiju za liječenje psorijaze (uključujući neuspjela liječenja), s tim da je 37% prethodno primalo konvencionalnu sistemsku terapiju, a 30% biološku terapiju. Približno jedna trećina bolesnika nije prethodno primala fototerapiju, konvencionalnu sistemsku ili biološku terapiju. Ukupno 18% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

Udio bolesnika koji su postigli odgovore PASI-50, -75 i -90 te rezultat sPGA 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1) prikazani su ispod u tablici 4. Liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjem umjerene do teške plak psorijaze, kako je pokazao udio bolesnika s odgovorom PASI-75 u 16. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo. U 16. tjednu pokazalo se također kliničko poboljšanje mjereno kao rezultat sPGA, PASI-50 i PASI-90. Osim toga, apremilast je pokazao dobiti liječenja u mnogim manifestacijama psorijaze uključujući pruritus, bolest noktiju, zahvaćenost vlasišta i mjere kvalitete života.

**Tablica 4. Klinički odgovor u 16. tjednu u ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>30 mg BID APR*</b>	<b>Placebo</b>	<b>30 mg BID APR*</b>
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> bez znakova ili gotovo bez znakova, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Postotak promjene u BSA<sup>e</sup> (%) srednja vrijednost ± SD</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Promjena u pruritusu VAS<sup>f</sup> (mm), srednja vrijednost ± SD</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Promjena u DLQI<sup>g</sup>, srednja vrijednost ± SD</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95

	<u>ESTEEM 1</u>		<u>ESTEEM 2</u>	
	<u>Placebo</u>	<u>30 mg BID APR*</u>	<u>Placebo</u>	<u>30 mg BID APR*</u>
<b>Promjena u SF-36 MCS<sup>h</sup>, srednja vrijednost ± SD</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 za apremilast naspram placeba, osim za ESTEEM 2 PASI 90 i promjenu u SF-36 MCS gdje je p = 0,0042 odnosno p = 0,0078.

<sup>a</sup> FAS = svi ispitanici za analizu

<sup>b</sup> LOCF = prijenos zadnjeg opažanja

<sup>c</sup> PASI = pokazatelj površine i stupnja težine psorijaze

<sup>d</sup> sPGA = statička opća liječnička procjena

<sup>e</sup> BSA = površina tijela

<sup>f</sup> VAS = vizualna analogna ljestvica; 0 = nema svrbeža, 100 = najjači svrbež

<sup>g</sup> DLQI = dermatološki indeks kvalitete života; 0 = bez utjecaja, 30 = osobito jak utjecaj

<sup>h</sup> SF-36 MCS = kratki upitnik o zdravstvenom stanju od 36 čestica kao dio ispitivanja medicinskih ishoda liječenja, mentalno zdravlje

Klinička dobrobit apremilasta dokazana je u više podskupina definiranih prema početnim demografskim podacima i kliničkim karakteristikama bolesti prije liječenja (uključujući trajanje psorijaze i bolesnike s psorijatičnim artritisom u anamnezi). Klinička dobrobit apremilasta dokazana je i bez obzira na prethodnu upotrebu lijekova protiv psorijaze i odgovor na prethodna liječenja psorijaze (tablica 6). Slične stope odgovora opažene su za sve raspone tjelesne težine.

Odgovor na apremilast bio je brz, sa značajno većim poboljšanjima znakova i simptoma psorijaze, uključujući PASI, nelagodu/bol kože i pruritus, u usporedbi s onima koji su primali placebo do 2. tjedna. Općenito, PASI odgovori su postignuti do 16. tjedna i održali su se do 32. tjedna.

U oba ispitivanja, srednja vrijednost postotka poboljšanja u rezultatu PASI u odnosu na početnu vrijednost ostala je stabilna tijekom faze obustave randomiziranog liječenja u bolesnika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5).

**Tablica 5. Postojanost učinka među ispitanicima randomiziranim na APR 30 BID u 0. tjednu koji su ponovno randomizirani na APR 30 BID od 32. do 52. tjedna**

	<u>Vremenska točka procjene</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-75 u 32. tjednu</u>	<u>Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-50 u 32. tjednu</u>
<b>Postotak promjene u rezultatu PASI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SD<sup>a</sup></b>	16. tjedan	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. tjedan	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. tjedan	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Promjena u</b>	16. tjedan	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41

	<u>Vremenska točka procjene</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-75 u 32. tjednu</u>	<u>Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-50 u 32. tjednu</u>
<b>DLQI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SD<sup>a</sup></b>	32. tjedan	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. tjedan	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Udio ispitanika s rezultatom psorijaze vlasišta (ScPGA) 0 ili 1 prema općoj procjeni liječnika, n/N (%)<sup>b</sup></b>	16. tjedan	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. tjedan	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. tjedan	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Uključuje bolesnike koji su ponovno randomizirani na APR 30 BID u 32. tjednu, s tim da je u ispitivanom tjednu procijenjena vrijednost prije i poslije početka liječenja.

<sup>b</sup> N se odnosi na ispitanike s umjerenom ili većom psorijazom vlasišta na početku koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na APR 30 BID. Ispitanici za koje nije bilo podataka smatrali su se ispitanicima bez odgovora.

U ispitivanju ESTEEM 1, približno 61% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-75, koji su u fazi obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 11,7% imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka odgovora PASI-75 među bolesnicima koji su bili ponovno randomizirani na placebo iznosio je 5,1 tjedan.

U ispitivanju ESTEEM 2, približno 80,3% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-50, koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 24,2% imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka poboljšanja u rezultatu PASI od 50% iz 32. tjedna iznosio je 12,4 tjedna.

Nakon obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu, približno 70% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 1 i 65,6% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 2 vratilo se na odgovore PASI-75 (ESTEEM 1) ili PASI-50 (ESTEEM 2) poslije ponovnog uvođenja terapije apremilastom. Zbog ustroja ispitivanja, trajanje ponovnog liječenja je bilo varijabilno i u rasponu od 2,6 do 22,1 tjedna.

U ispitivanju ESTEEM 1, bolesnicima randomiziranim na apremilast na početku ispitivanja koji nisu postigli odgovor PASI-75 u 32. tjednu bile su dopuštene primjena istodobne topikalne terapije i/ili UVB fototerapija između 32. i 52. tjedna. Od tih bolesnika 12% postiglo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu uz liječenje apremilastom i topikalnom terapijom i/ili fototerapijom.



U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ustanovljena su u 16. tjednu značajna poboljšanja (smanjenja) psorijaze noktiju mjerena kao srednja vrijednost postotka promjene pokazatelja stupnja težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) u odnosu na početnu vrijednost ( $p < 0,0001$  odnosno  $p = 0,0052$ ). Daljnja poboljšanja u psorijazi noktiju opažena su u 32. tjednu u bolesnika kontinuirano liječenih apremilastom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u psorijazi vlasišta koja je bila najmanje umjerene težine ( $\geq 3$ ), mjereno kao udio bolesnika s psorijazom vlasišta koji su prema Općoj procjeni liječnika (ScPGA) u 16. tjednu postigli rezultat 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1), opažena su u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ( $p < 0,0001$  u oba ispitivanja). Poboljšanja su se obično održala u ispitanika koji su od 32. do 52. tjedna ponovno randomizirani na lijek Otezla (tablica 5).

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u kvaliteti života mjerenoj prema dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) i rezultatima SF-36v2MCS, pokazala su se u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 4). Poboljšanja u DLQI održala su se do 52. tjedna u ispitanika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5). Osim toga, u ispitivanju ESTEEM 1 značajno poboljšanje u rezultatu Upitnika o radnoj ograničenosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) postigli su bolesnici koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apremilast se dobro apsorbira i nakon peroralne primjene apsolutna bioraspoloživost mu je približno 73%, a vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže za medijan vremena ( $t_{max}$ ) od približno 2,5 sati. Farmakokinetika apremilasta je linearna, s porastom sistemske izloženosti proporcionalnim dozi u rasponu od 10 do 100 mg na dan. Akumulacija je minimalna kada se apremilast primjenjuje jedanput na dan, a kada se primjenjivao dvaput na dan, iznosila je približno 53% u zdravih ispitanika i 68% u bolesnika s psorijazom. Istodobna primjena s hranom ne mijenja bioraspoloživost, stoga se apremilast može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Vežanje apremilasta na proteine u ljudskoj plazmi približno je 68%. Srednji prividni volumen distribucije ( $V_d$ ) iznosi 87 l, što pokazuje ekstravaskularnu distribuciju.

### Biotransformacija

Apremilast se opsežno metabolizira putevima sa i bez posredovanja enzima CYP, uključujući oksidaciju, hidrolizu i konjugaciju, što upućuje na to da nije vjerojatno da će inhibicija jednog puta klirensa prouzročiti izrazitu interakciju lijekova. Oksidacijski metabolizam apremilasta prvenstveno je posredovan CYP3A4, uz manje doprinose od strane CYP1A2 i CYP2A6. Nakon peroralne primjene apremilast je glavna cirkulirajuća komponenta. Apremilast se opsežno metabolizira, s tim da se od primijenjenog osnovnog spoja samo 3% nađe u mokraći, a 7% u stolici. Glavni cirkulirajući neaktivni metabolit je glukunoridni konjugat *O*-demetiliranog apremilasta (M12). Dosljedno činjenici da je apremilast supstrat CYP3A4, izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4.

*In vitro*, apremilast nije inhibitor niti induktor enzima citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da će apremilast primijenjen istodobno sa supstratima enzima CYP utjecati na klirens i izloženost djelatnim tvarima koje metaboliziraju enzimi CYP.

*In vitro*, apremilast je supstrat i slabi inhibitor P-glikoproteina ( $IC_{50} > 50\mu M$ ), međutim, ne očekuje se da će doći do klinički važnih interakcija lijekova posredovanih putem P-gp-a.

*In vitro*, apremilast ima mali do nikakav inhibitorni učinak ( $IC_{50} > 10\mu M$ ) na prijenosnik organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporter*, OAT) 1 i OAT3, prijenosnik organskih kationa (engl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 i OATP1B3 ili na protein otpornosti raka dojke na lijekove (BCRP) i nije supstrat tih prijenosnika. Dakle, nisu vjerojatne klinički važne interakcije lijekova kada se apremilast primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika.

#### Eliminacija

Klirens apremilasta u plazmi u prosjeku je oko 10 l/h u zdravih ispitanika, s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 9 sati. Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog apremilasta, oko 58% radioaktivnosti nađe se u mokraći i oko 39% u stolici, s oko 3% radioaktivne doze pronađene u obliku apremilasta u mokraći i oko 7% u stolici.

#### Stariji bolesnici

Apremilast je ispitivan u mladih i starijih zdravih ispitanika. Izloženost apremilastu viša je oko 13% u AUC-u i oko 6% u vrijednosti  $C_{max}$  u ispitanika starije dobi (od 65 do 85 godina) nego u mladih ispitanika (od 18 do 55 godina). Za ispitanike starije od 75 godina farmakokinetički podaci dobiveni u kliničkim ispitivanjima su ograničeni. U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U farmakokinetici apremilasta nema značajne razlike između ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i podudarnih zdravih ispitanika ( $N = 8$  u svakoj od tih skupina). Rezultati potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od  $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$  ili  $CL_{Cr} < 30\text{ ml/min}$ ). U 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima je primijenjena jedna doza od 30 mg apremilasta, vrijednost AUC-a apremilasta povećala se za približno 89%, a  $C_{max}$  za 42%.

#### Oštećenje funkcije jetre

Na farmakokinetiku apremilasta i njegova glavnog metabolita M12 ne utječe umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermatološku iritaciju ili fototoksičnost.

### Plodnost i rani embrionalni razvoj

U ispitivanju plodnosti mužjaka miševa, apremilast u peroralnim dozama od 1, 10, 20 i 50 mg/kg na dan nije prouzročio učinke na plodnost mužjaka; razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) na plodnost mužjaka bila je veća od 50 mg/kg na dan (3 puta veća od kliničke izloženosti).

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, produljenje ciklusa estrusa i dulje vrijeme do parenja opaženo je pri dozi od 20 mg/kg na dan i višoj; unatoč tome, svi su se miševi parili i stope skotnosti nisu se promijenile. Razina pri kojoj nije opažen učinak (NOEL) na plodnost ženki bila je 10 mg/kg na dan (1,0 puta veća od kliničke izloženosti).

### Embriofetalni razvoj

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, apsolutne i/ili relativne težine srca majki povećale su se pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Veći broj ranih resorpcija i smanjeni broj osifikacija tarzalnih kostiju opaženi su pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Smanjene fetalne težine i zakašnjela osifikacija supraokcipitalne kosti lubanje opaženi su pri dozama od 40 i 80 mg/kg na dan. Maternalni i razvojni NOEL u miševa bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veće od kliničke izloženosti).

U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u majmuna, peroralne doze od 20, 50, 200 i 1000 mg/kg na dan rezultirale su povećanjem prenatalnog gubitka (pobačaji) povezanim s dozom i to pri dozama od 50 mg/kg na dan i višim; učinak povezan s ispitivanim lijekom nije opažen u prenatalnom gubitku pri dozama od 20 mg/kg na dan (1,4 puta veća od kliničke izloženosti).

### Prenatalni i postnatalni razvoj

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, apremilast je peroralno primijenjen skotnim ženkama miša u dozama od 10, 80 i 300 mg/kg na dan od 6. dana gestacije do 20. dana laktacije. Smanjenja u težini majke i dobivanje na težini te jedna smrt povezana s teškim okotom mladunčadi bile su opažene pri dozi od 300 mg/kg na dan. Tjelesni znakovi maternalne toksičnosti povezani s okoćivanjem mladunčadi također su opaženi u jedne ženke miša pri svakoj dozi od 80 i 300 mg/kg na dan. Povećana perinatalna i postnatalna smrtnost mladunčadi te smanjena težina mladunčadi u prvom tjednu laktacije opaženi su pri dozi  $\geq 80$  mg/kg na dan ( $\geq 4,0$  puta većoj od kliničke izloženosti). Nije bilo učinaka povezanih s apremilastom na trajanje trudnoće, na broj skotnih ženki miševa na kraju gestacijskog razdoblja, na broj ženki miševa koje su okotile leglo ili na neke druge razvojne učinke u mladunčadi nakon 7. postnatalnog dana. Vjerojatno je da su razvojni učinci opaženi u mladunčadi tijekom prvog tjedna postnatalnog razdoblja bili povezani s toksičnošću izazvanom apremilastom (smanjena težina mladunčadi i sposobnost preživljenja) i/ili nedostatkom maternalne skrbi (veća incidencija nepostojanja mlijeka u želucu mladunčadi). Svi razvojni učinci bili su opaženi u prvim tjednima postnatalnog razdoblja; tijekom preostalih razdoblja prije i poslije odvajanja od majke, uključujući spolno sazrijevanje, parametre ponašanja, parenja, plodnosti i maternice, nisu uočeni učinci povezani s apremilastom. NOEL u miševa za maternalnu toksičnost i F1 naraštaj bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veći od kliničkog AUC-a).

### Ispitivanja kancerogenosti

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora nisu dala dokaze za kancerogenost povezanu s terapijom apremilastom.

### Ispitivanja genotoksičnosti

Apremilast nije genotoksičan. Apremilast nije izazvao mutacije u Amesovom testu ili kromosomske aberacije u kulturama ljudskih limfocita periferne krvi u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. Apremilast nije bio klastogen u *in vivo* testu mišjih mikronukleusa pri dozama do 2000 mg/kg na dan.

#### Ostala ispitivanja

Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermalnu iritaciju ili fototoksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)

Tablete od 30 mg sadrže također žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

21 mjesec.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri od PVC/ aluminijske folije s 14 filmom obloženih tableta, u pakiranjima od 56 tableta (30 mg) i 168 tableta (30 mg).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Velika Britanija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/981/002

EU/1/14/981/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1DB  
Velika Britanija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**  
**Kartonski ovitak u obliku novčanika sadrži pakiranje za početna 2 tjedna liječenja**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg, 20 mg ili 30 mg apremilasta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
Pakiranje za započinjanje liječenja  
4 filmom obložene tablete od 10 mg  
4 filmom obložene tablete od 20 mg  
19 filmom obloženih tableta od 30 mg

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Velika Britanija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/981/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister (Podaci otisnuti izravno na kartonski ovitak oblika novčanika, s blisterom bez ikakvih podataka zalijepljenim unutar ovitka.)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Otezla 10 mg tablete  
Otezla 20 mg tablete  
Otezla 30 mg tablete

apremilast

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Celgene

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Otezla 30 mg filmom obložene tablete  
apremilast

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Velika Britanija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/981/002  
EU/1/14/981/003

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Otezla 30 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Otezla 30 mg tablete  
apremilast

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Celgene

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Otezla 10 mg filmom obložene tablete

Otezla 20 mg filmom obložene tablete

Otezla 30 mg filmom obložene tablete

apremilast

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Otezla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Otezla
3. Kako uzimati lijek Otezla
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Otezla
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Otezla i za što se koristi

#### Što je Otezla

Otezla sadrži djelatnu tvar apremilast. Pripada skupini lijekova pod nazivom 'inhibitori fosfodiesteraze 4', koji pomažu smanjiti upalu.

#### Za što se Otezla koristi

Otezla se koristi za liječenje odraslih sa sljedećim stanjima:

- **psorijatični artritis** - ako ne možete uzimati drugu vrstu lijekova koja se naziva 'antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti' (DMARD) ili kada ste uzimali neki od tih lijekova ali nije djelovao
- **umjerena do teška plak psorijaza** - ako ne možete primjenjivati jednu od sljedećih terapija ili kada ste je probali nije djelovala:
  - fototerapija - liječenje pri kojem se određeni dijelovi kože izlažu ultraljubičastom svjetlu
  - sistemska terapija – terapija lijekom koji utječe na cijelo tijelo a ne samo na jedno određeno područje (lokalno), kao što su ciklosporin ili metotreksat.

### **Što je psorijatični artritis**

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično popraćena psorijazom, upalnom bolesti kože.

### **Što je plak psorijaza**

Psorijaza je upalna bolest kože koja može uzrokovati crvene, ljuskaste, zadebljane, svrbljive, bolne dijelove na koži, a može također zahvatiti vlasište i nokte.

### **Kako Otezla djeluje**

Psorijatični artritis i psorijaza obično su stanja koja traju cijeli život i za njih zasad nema izlječenja. Otezla djeluje tako da u tijelu smanjuje aktivnost enzima koji se naziva 'fosfodiesteraza 4' a uključen je u upalni proces. Smanjujući aktivnost tog enzima, Otezla može pomoći u kontroli upale povezane s psorijatičnim artritisom i psorijazom, a time i smanjiti znakove i simptome tih stanja.

U psorijatičnom artritisu, liječenje lijekom Otezla rezultira poboljšanjem otečenih i bolnih zglobova i može poboljšati opću tjelesnu funkciju.

U psorijazi, liječenje lijekom Otezla rezultira smanjenjem psorijatičnih plakova na koži te drugih znakova i simptoma bolesti.

Pokazalo se također da Otezla poboljšava kvalitetu života bolesnika s psorijazom ili psorijatičnim artritisom. To znači da bi utjecaj Vašeg stanja na svakodnevne aktivnosti, odnose s drugima i druge čimbenike trebao biti manji nego prije.

## **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Otezla**

### **Nemojte uzimati lijek Otezla:**

- ako ste alergični na apremilast ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Otezla.

Ako liječnik smatra da ste pothranjeni, a Vi primijetite nenamjerni gubitak tjelesne težine za vrijeme terapije lijekom Otezla, morate se obratiti svom liječniku.

Ako imate teške tegobe s bubrezima, tada je preporučena doza lijeka Otezla 30 mg **jedanput na dan (jutarnja doza)**. Liječnik će Vam objasniti kako povećavati dozu kada započnete uzimati lijek Otezla.

### **Djeca i adolescenti**

Lijek Otezla nije ispitan u djece i adolescenata pa se stoga ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 17 godina.

### **Drugi lijekovi i Otezla**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se nabavljaju bez recepta i biljne lijekove. To je potrebno zbog toga što Otezla može utjecati na način na koji djeluju drugi lijekovi. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na to kako Otezla djeluje.

Osobito je važno da prije nego što uzmete lijek Otezla, liječnika ili ljekarnika obavijestite ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- rifampicin – antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze
- fenitoin, fenobarbital i karbamazepin - lijekove koji se koriste u liječenju napadaja ili epilepsije
- gospina trava – biljni lijek za liječenje blage anksioznosti i depresije.

### **Trudnoća i dojenje**

Malo je podataka o učincima lijeka Otezla u trudnoći. Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek i morate koristiti učinkovitu metodu sprječavanja trudnoće za vrijeme liječenja lijekom Otezla. Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati lijek Otezla u razdoblju dojenja.

Obavijestite liječnika ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću ili ako dojite ili namjeravate dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Otezla ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **Otezla sadrži laktozu**

Otezla sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite ili ne možete probaviti neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

## **3. Kako uzimati lijek Otezla**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko uzeti**

- Kada počnete uzimati lijek Otezla, dobit ćete pakiranje za početak liječenja koje sadrži sve doze kako je navedeno u tablici ispod.
- Pakiranje za početak liječenja jasno je označeno kako biste bili sigurni da ste u pravo vrijeme uzeli pravu tabletu.
- Vaše liječenje započet će pri nižoj dozi, a zatim će se doza postupno povećavati tijekom prvih 6 dana liječenja.
- Pakiranje za početak liječenja sadrži također dovoljno tableta za još 8 dana pri preporučenoj dozi (od 7. do 14. dana).
- Preporučena doza lijeka Otezla je 30 mg dvaput na dan nakon završene faze podešavanja doze (titracija) - jedna doza od 30 mg ujutro i jedna doza od 30 mg navečer, u razmaku od približno 12 sati, s hranom ili bez nje.
- Ukupna dnevna doza iznosi 60 mg. Vi ćete tu preporučenu dozu dosegnuti do kraja 6. dana.

- Kada dosegnete preporučenu dozu, dobit ćete u svom propisanom pakiranju samo tablete jačine 30 mg. Kroz ovaj postupak postupnog povećavanja doze prolaziti ćete samo jedanput čak i ako ponovno započinjete liječenje.

Dan	Jutarnja doza	Večernja doza	Ukupna dnevna doza
<b>1. dan</b>	10 mg (ružičasta)	<b>Nemojte uzeti dozu</b>	10 mg
<b>2. dan</b>	10 mg (ružičasta)	10 mg (ružičasta)	20 mg
<b>3. dan</b>	10 mg (ružičasta)	20 mg (smeđa)	30 mg
<b>4. dan</b>	20 mg (smeđa)	20 mg (smeđa)	40 mg
<b>5. dan</b>	20 mg (smeđa)	30 mg (bež)	50 mg
<b>Od 6. dana nadalje</b>	30 mg (bež)	30 mg (bež)	60 mg

#### Osobe s bubrežnim tegobama

Ako imate teške tegobe s bubrežima, tada je preporučena doza lijeka Otezla 30 mg **jedanput na dan (jutarnja doza)**. Liječnik će Vam objasniti kako povećavati dozu kada započnete uzimati lijek Otezla.

#### Kako i kada uzimati lijek Otezla

- Tablete progutajte cijele, poželjno s vodom.
- Tablete možete uzimati s hranom ili bez hrane.
- Lijek Otezla uzmite otprilike u isto vrijeme svaki dan, jednu tabletu ujutro i jednu tabletu navečer.
- Ako Vam se stanje nije poboljšalo nakon šest mjeseci liječenja, trebali biste se obratiti svom liječniku.

#### Ako uzmete više lijeka Otezla nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Otezla nego što ste trebali, obratite se liječniku ili odmah otidite u bolnicu. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka i ovu Uputu.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Otezla

- Ako propustite uzeti dozu lijeka Otezla, uzmite je čim se sjetite da je niste uzeli. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Tu sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvije doze u isto vrijeme.

#### Ako prestanete uzimati lijek Otezla

- Lijek Otezla morate uzimati sve dok Vam liječnik ne kaže da ga prestanete uzimati.
- Nemojte prestati uzimati lijek Otezla, a da prije toga niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- mučnina

**Česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- kašalj
- bol u leđima
- povraćanje
- osjećaj umora
- bol u želucu
- gubitak apetita
- česta pražnjenja crijeva
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- probavne tegobe ili žgaravica
- glavobolje, migrene ili tenzijske glavobolje
- infekcije gornjih dišnih puteva kao što su prehlada, curenje nosa, infekcija sinusa.
- upala i oticanje bronhija u plućima (bronhitis)
- obična prehlada (nazofaringitis)

**Manje česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- osip
- gubitak tjelesne težine
- alergijska reakcija.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Otezla

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Nemojte uzeti lijek Otezla ako primijetite bilo kakvo oštećenje ili znakove promjene na pakiranju lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Otezla sadrži

- Djelatna tvar je apremilast.
- Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg apremilasta.
- Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg apremilasta.
- Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.
  
- Drugi sastojci jezgre tablete su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.
- Film-ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171) - makrogol, talk, željezov oksid, crveni (E172).
- Filmom obložena tableta od 20 mg sadrži također željezov oksid, žuti (E172).
- Filmom obložena tableta od 30 mg sadrži također željezov oksid, žuti (E172) i željezov oksid, crni (E172).

### Kako Otezla izgleda i sadržaj pakiranja

Otezla 10 mg filmom obložena tableta ružičasta je filmom obložena tableta u obliku romba, s oznakom "APR" utisnutom na jednoj strani i "10" na drugoj strani.

Otezla 20 mg filmom obložena tableta smeđa je filmom obložena tableta u obliku romba, s oznakom "APR" utisnutom na jednoj strani i "20" na drugoj strani.

Otezla 30 mg filmom obložena tableta bež je filmom obložena tableta u obliku romba, s oznakom "APR" utisnutom na jednoj strani i "30" na drugoj strani.

### Veličine pakiranja

- Pakiranje za početak liječenja je ovitak na presavijanje u obliku novčanika koji sadrži 27 tableta: 4 tablete x 10 mg, 4 tablete x 20 mg i 19 tableta x 30 mg.
- Standardno pakiranje za mjesec dana liječenja sadrži 56 tableta x 30 mg.
- Standardno pakiranje za tri mjeseca liječenja sadrži 168 tableta x 30 mg.

**Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Velika Britanija

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.