

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety
Apremilast Accord 20 mg potahované tablety
Apremilast Accord 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 67 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Apremilast Accord 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 133 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety

Růžové bikonvexní potahované tablety ve tvaru kosočtverce s vyraženým označením „A1“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg potahované tablety

Hnědé bikonvexní potahované tablety ve tvaru kosočtverce s vyraženým označením „A2“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety

Béžové bikonvexní potahované tablety ve tvaru kosočtverce s vyraženým označením „A3“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 12 x 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Psoriatická artritida

Přípravek Apremilast Accord samotný nebo v kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD) je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD (viz bod 5.1).

Psoriáza

Přípravek Apremilast Accord je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy (PSOR) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření) nebo je u nich tato terapie kontraindikovaná nebo ji netolerují.

Psoriáza u dětí

Přípravek Apremilast Accord je indikován k léčbě středně závažné až závažné chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg, u nichž připadá v úvahu systémová léčba.

Behçetova nemoc

Přípravek Apremilast Accord je indikován k léčbě dospělých pacientů s vředy v ústech spojenými s Behçetovou nemocí (BN), u nichž připadá v úvahu systémová léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Apremilast Accord má být zahájena odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě psoriázy, psoriatické artritidy nebo Behçetovy nemoci.

Dávkování

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou, psoriázou nebo Behçetovou nemocí

Doporučená dávka apremilastu u dospělých pacientů je 30 mg dvakrát denně perorálně. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v tabulce 1.

Tabulka 1. Plán titrace dávek u dospělých pacientů

1. den	2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
RÁNO	RÁNO	VEČER	RÁNO	VEČER	RÁNO	VEČER	RÁNO	VEČER	RÁNO	VEČER
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pediatrickí pacienti se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

Doporučená dávka apremilastu u pediatrických pacientů ve věku od 6 let se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou vychází z tělesné hmotnosti. Doporučená dávka apremilastu je 20 mg dvakrát denně perorálně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg a 30 mg dvakrát denně perorálně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg, přičemž je nutno dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v tabulce 2.

Tabulka 2. Plán titrace dávek u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost	1. den	2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
	ráno	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer
od 20 kg do méně než 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg nebo více	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Všechny indikace (psoriáza u dospělých a dětí, psoriatická artritida, Behçetova nemoc)

Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

Doporučená dávka apremilastu dvakrát denně se má užívat v intervalu přibližně 12 hodin (ráno a večer), bez omezení příjmu potravin.

Jestliže pacient zapomene užít dávku, má si ji vzít co nejdříve. Jestliže se však již blíží čas na další dávku, vynechaná dávka se nemá nahrazovat a má se užít další dávka v plánovaném čase.

V průběhu pivotních studií bylo největší zlepšení zaznamenáno během prvních 24 týdnů léčby v případě PsA a PSOR a během prvních 12 týdnů léčby v případě BN. U pacienta, který po tomto období léčby nevykazuje žádné známky léčebného přínosu, je třeba léčbu přehodnotit. Odpověď pacienta na léčbu má být pravidelně hodnocena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U této skupiny pacientů není nutná úprava dávkování (viz body 4.8 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou, psoriázou nebo Behçetovou nemocí

U dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroftova-Gaultova vzorce) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. Pro úvodní titraci dávky u této skupiny se doporučuje, aby byl apremilast titrován pouze s využitím ranních dávek uvedených v tabulce 1 a aby byly večerní dávky vynechány (viz bod 5.2).

Pediatrickí pacienti se středně závažnou až závažnou psoriázou

U pediatrických pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ve věku od 6 let není nutná úprava dávkování. U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroftova-Gaultova vzorce) ve věku od 6 let se doporučuje úprava dávkování. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 50 kg má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně a u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg na 20 mg jednou denně. Pro úvodní titraci dávky u této skupiny se doporučuje, aby byl apremilast titrován pouze s využitím ranních dávek uvedených v tabulce 2 a aby byly večerní dávky vynechány.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost apremilastu u dětí se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku do 6 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 20 kg nebo u jiných pediatrických indikací nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Apremilast Accord je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se polykají vcelku a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Průjem, nauzea a zvracení

Po uvedení apremilastu na trh byl v souvislosti s užíváním apremilastu hlášen závažný průjem, nauzea a zvracení. K většině příhod došlo během několika prvních týdnů léčby. V některých případech byli pacienti hospitalizováni. U pacientů ve věku 65 let či více může být vyšší riziko komplikací. Pokud se u pacientů rozvine závažný průjem, nauzea nebo zvracení, může být nutné léčbu apremilastem ukončit.

Psychiatrické poruchy

Apremilast je spojen se zvýšeným rizikem psychiatrických poruch, jako je například insomnie a deprese. U pacientů s depresí v anamnéze i bez ní byly po uvedení apremilastu na trh pozorovány případy sebevražedných myšlenek a chování, včetně sebevraždy (viz bod 4.8). Rizika a přínosy zahájení či pokračování léčby apremilastem je třeba pečlivě zhodnotit, pokud pacienti hlásí předchozí či stávající psychiatrické příznaky, nebo se zvažuje souběžná léčba jinými léčivými přípravky, u které je pravděpodobné, že mohou způsobit psychiatrické poruchy. Pacienti a poskytovatelé péče mají být poučeni, aby lékaře předepisujícího přípravek upozornili na jakékoli změny chování či nálady a sebevražedné myšlenky. Pokud se u pacientů objeví nové psychiatrické příznaky či dojde ke zhoršení stávajících, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky či dojde k sebevražednému pokusu, doporučuje se léčbu apremilastem ukončit.

Těžká porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Apremilast Accord na 30 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2).

U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ve věku od 6 let má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 50 kg a na 20 mg jednou denně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s podváhou

U pacientů s podváhou a pediatrických pacientů s hraničním až nízkým indexem tělesné hmotnosti je třeba na začátku léčby pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. V případě nevysvětleného a klinicky významného úbytku tělesné hmotnosti má tyto pacienty vyšetřit lékař a je nutné zvážit ukončení léčby.

Obsah laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání se silným induktorem enzymu 3A4 (CYP3A4) cytochromu P450 rifampicinem vedlo ke snížení systémové expozice apremilastu, což může způsobit ztrátu účinnosti apremilastu. Proto se nedoporučuje současné užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicinem, fenobarbitalem, karbamazepinem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou). Souběžné podávání apremilastu s opakovanými dávkami rifampicinu vedlo ke snížení plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace v čase pro apremilast (AUC) přibližně o 72 % a ke snížení maximální koncentrace apremilastu v séru ($C_{\max}$) o 43 %. Expozice apremilastu se snižuje, pokud je přípravek podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem), což může vést ke snížené klinické odpovědi.

V klinických studiích byl apremilast podáván souběžně s lokální léčbou (včetně kortikosteroidů, dehtového šamponu a přípravků s kyselinou salicylovou určených k ošetření vlasové pokožky) a s léčbou UVB světlem.

Neobjevila se žádná klinicky významná interakce mezi ketokonazolem a apremilastem. Apremilast lze podávat souběžně se silným inhibitorem CYP3A4, jakým je například ketokonazol.

U pacientů s psoriatickou artritidou nedošlo mezi apremilastem a methotrexátem k žádným farmakokinetickým interakcím. Apremilast lze podávat souběžně s methotrexátem.

Mezi apremilastem a perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol a norgestimát nedošlo k žádným farmakokinetickým interakcím. Apremilast lze podávat souběžně s perorální antikoncepcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Před zahájením léčby je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění po dobu léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání apremilastu těhotným ženám jsou omezené.

Apremilast je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). U myší a opic byly pozorovány účinky apremilastu na těhotenství, a to včetně ztráty embrya/plodu a snížení hmotnosti plodu, dále opožděnou osifikaci u myší, při dávkách vyšších, než je současná doporučená maximální dávka u člověka. Při expozici na zvířatech, která byla 1,3násobkem klinické expozice (viz bod 5.3), nebyly takové účinky pozorovány.

Kojení

Apremilast byl zjištěn v mléce laktujících myších samic (viz bod 5.3). Není známo, zda se apremilast nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit, proto se podávání apremilastu v období kojení nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu myších samců při úrovni expozice odpovídající 3násobku klinické expozice a u samic při úrovni expozice odpovídající jednonásobku klinické expozice. Předklinické údaje o fertilitě, viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Apremilast nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky apremilastu u dospělých pacientů s PsA a PSOR jsou gastrointestinální poruchy včetně průjmů (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují infekce horních cest dýchacích (8,4 %), bolest hlavy (7,9 %) a tenzní bolest hlavy (7,2 %) a jsou většinou mírné až středně závažné.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky apremilastu u dospělých pacientů s BN jsou průjem (41,3 %), nauzea (19,2 %), bolest hlavy (14,4 %), infekce horních cest dýchacích (11,5 %), bolest horní poloviny břicha (8,7 %), zvracení (8,7 %) a bolest zad (7,7 %) a většinou bývají mírné až středně závažné.

Gastrointestinální nežádoucí účinky se objevily obvykle během prvních 2 týdnů léčby a ustoupily obvykle do 4 týdnů.

Hypersenzitivní reakce jsou pozorovány méně často (viz bod 4.3).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované u dospělých pacientů léčených apremilastem jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů (SOC) a frekvence všech nežádoucích účinků. V rámci každé SOC a skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky léčivého přípravku u dospělých pacientů byly stanoveny na základě údajů získaných z programu klinického vývoje apremilastu a zkušeností po uvedení přípravku na trh. Uvedené četnosti nežádoucích účinků léčivého přípravku byly hlášeny ve větvích čtyř studií fáze III s apremilastem u PsA (n = 1945), ii) nebo dvou studií fáze III u psoriázy (n = 1184) a ve studii fáze III u BN (n = 207). Nejvyšší četnost z obou souborů dat je uvedena v tabulce 3.

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Souhrn nežádoucích účinků u psoriatické artritidy (PsA), psoriázy (PSOR) a Behçetovy nemoci (BN)

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích ^a
	Časté	Bronchitida

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
		Nazofaryngitida*
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu*
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
		Deprese
Poruchy nervového systému	Méně časté	Sebevražedné myšlenky a chování
	Velmi časté	Bolest hlavy*. ^a
	Časté	Migréna*
		Tenzní bolesti hlavy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*
		Nauzea*
	Časté	Zvracení*
		Dyspepsie
		Časté vyprazdňování střev
		Bolest horní poloviny břicha *
		Gastroezofageální reflux
	Méně časté	Gastrointestinální krvácení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
		Urtikarie
	Není známo	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest zad*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti

*Nejméně jeden z těchto nežádoucích účinků byl hlášen jako závažný.

^aFrekvence uváděná u PsA a PSOR jako častá

Popis vybraných nežádoucích účinků

Psychiatrické poruchy

V klinických studiích a po uvedení apremilastu na trh byly hlášeny ojedinělé případy sebevražedných myšlenek a chování, zatímco po uvedení apremilastu na trh byla hlášena dokonaná sebevražda. Pacienti a poskytovatelé péče mají být poučeni, aby lékaře předepisujícího přípravek upozornili na jakékoli sebevražedné myšlenky (viz bod 4.4).

Úbytek tělesné hmotnosti

V klinických studiích byla rutinně zjišťována tělesná hmotnost pacientů. Průměrný úbytek tělesné hmotnosti pozorovaný u dospělých pacientů s PsA a PSOR léčených apremilastem po dobu až 52 týdnů byl 1,99 kg. Celkem u 14,3 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti

5 až 10 %, zatímco u 5,7 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti přesahující 10 %. Žádný z těchto pacientů neměl zjevné klinické následky úbytku tělesné hmotnosti. Celkem u 0,1 % pacientů léčených apremilastem byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku snížení tělesné hmotnosti. Průměrný pozorovaný úbytek tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s BN, kteří byli léčeni apremilastem po dobu 52 týdnů, byl 0,52 kg. Celkem 11,8 % pacientů, kteří dostávali apremilast, zaznamenalo úbytek tělesné hmotnosti 5 až 10 %, zatímco 3,8 % pacientů, kteří dostávali apremilast, zaznamenalo úbytek tělesné hmotnosti větší než 10 %. U žádného z těchto pacientů neměl úbytek tělesné hmotnosti zjevné klinické následky. Žádný z pacientů nemusel účast ve studii ukončit kvůli nežádoucímu účinku úbytku tělesné hmotnosti.

Viz dodatečné upozornění v bodě 4.4 pro pacienty, kteří trpí na začátku léčby podvážhou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Podle zkušeností po uvedení apremilastu na trh může být u starších pacientů ve věku ≥ 65 let vyšší riziko komplikací projevujících se závažným průjemem, nauzeou a zvracením (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost apremilastu u pacientů s PsA, PSOR nebo BN s poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V klinických studiích týkajících se PsA, PSOR nebo BN byl u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin pozorován bezpečnostní profil srovnatelný s pacienty s normální funkcí ledvin. Bezpečnost apremilastu u pacientů s PsA, PSOR nebo BN se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebyla v klinických studiích hodnocena.

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost apremilastu byla hodnocena v klinickém hodnocení trvajícím 52 týdnů u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku od 6 do 17 let (studie SPROUT). Bezpečnostní profil apremilastu pozorovaný během studie se shodoval s bezpečnostním profilem dříve zjištěným u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Apremilast byl hodnocen u zdravých subjektů, jimž byla podávána maximální celková denní dávka 100 mg (podávána jako 50 mg dvakrát denně) po dobu 4,5 dne, aniž by se prokázala dávku limitující toxicita. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. V případě předávkování se doporučují symptomatická a podpůrná léčebná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA32

Mechanismus účinku

Apremilast, perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s malou molekulou, působí intracelulárně a moduluje síť prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů. PDE4 je PDE specifická pro cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a dominantní PDE v zánětlivých buňkách. Inhibice PDE4 zvyšuje intracelulární hladiny cAMP, což omezuje zánětlivou odpověď díky modulaci exprese TNF- α , IL-23, IL-17 a jiných zánětlivých cytokinů. Cyklický AMP také moduluje hladiny protizánětlivých cytokinů jako například IL-10. Tyto prozánětlivé a protizánětlivé mediátory byly implikovány u psoriatické artritidy a psoriázy.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích u pacientů s psoriatickou artritidou apremilast významně moduloval, ale ne zcela inhiboval plazmatické hladiny proteinů IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 a TNF- α . Po 40 týdnech léčby apremilastem došlo ke snížení plazmatické hladiny proteinů IL-17 a IL-23 a zvýšení u IL-10. V klinických studiích u pacientů s psoriázou způsobil apremilast zeslabení epidermis kůže, infiltraci zánětlivými buňkami a expresi prozánětlivých genů, včetně genů pro inducibilní syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8. V klinických studiích s pacienty s Behçetovou nemocí léčenými apremilastem byla zjištěna významná pozitivní souvislost mezi změnou hodnoty TNF-alfa v plazmě a klinickou účinností posuzovanou podle počtu vředů v ústech.

Apremilast podávaný v dávkách až do 50 mg dvakrát denně neprodlužoval QT interval u zdravých subjektů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost apremilastu byly hodnoceny ve 3 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) s podobným uspořádáním, do nichž byli zařazeni dospělí pacienti s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) i přes předchozí léčbu DMARD s malou molekulou nebo biologickými DMARD. Celkem 1 493 pacientů bylo randomizováno a léčeno buď placebem, apremilastem v dávce 20 mg, nebo apremilastem v dávce 30 mg podávanými perorálně dvakrát denně.

Pacientům v těchto studiích byla PsA diagnostikována minimálně před 6 měsíci. Při zařazení do studie PALACE 3 byla navíc vyžadována jedna aktivní psoriatická kožní léze (o průměru alespoň 2 cm). Apremilast byl podáván v monoterapii (34,8 %) nebo v kombinaci se stabilními dávkami DMARD s malou molekulou (65,2 %). Pacienti dostávali apremilast v kombinaci s jednou látkou nebo několika z těchto látek: methotrexát (MTX, ≤ 25 mg/týden; 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/den; 9,0 %) a leflunomid (LEF, ≤ 20 mg/den; 7,4 %). Souběžná léčba biologickými DMARD včetně blokátorů TNF nebyla povolena. Do tří studií byli zařazeni pacienti se všemi podtypy PsA, včetně symetrické polyartritidy (62,0 %), asymetrické oligoartritidy (26,9 %), artritidy distálního interfalangeálního kloubu (6,2 %), mutilující artritidy (2,7 %) a predominantní spondylitidy (2,1 %). Byli zahrnuti pacienti s preexistující entezopatií (63 %) nebo preexistující daktylitidou (42 %). Celkem 76,4 % pacientů bylo dříve léčeno pouze DMARDs s malou molekulou a 22,4 % pacientů bylo dříve léčeno biologickými DMARD, což zahrnuje 7,8 % pacientů, u nichž byla předchozí léčba biologickým DMARD neúspěšná. Medián doby trvání onemocnění PsA byl 5 let.

Podle uspořádání studie byli pacienti, u nichž se počet citlivých a oteklých kloubů nezlepšil alespoň o 20 % v 16. týdnu, považováni za pacienty nereagující na léčbu. U pacientů užívajících placebo, kteří byli považováni za pacienty nereagující na léčbu, byla provedena opakovaná zaslepená randomizace a v poměru 1:1 byli zařazeni buď do skupiny léčené 20 mg apremilastu dvakrát denně, nebo do skupiny léčené 30 mg dvakrát denně. Ve 24. týdnu přešli všichni zbývající pacienti léčení placebem na léčbu buď 20 mg, nebo 30 mg apremilastu dvakrát denně. Po 52 týdnech léčby mohli pacienti v otevřeném režimu pokračovat v užívání 20 mg nebo 30 mg apremilastu v rámci dlouhodobého

prodloužení studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie bylo procento pacientů dosahujících odpovědi podle ACR 20 (20% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology) v 16. týdnu.

Léčba apremilastem vedla ve srovnání s placebem k významnému zlepšení známek a příznaků PsA v 16. týdnu (dle hodnocení parametru odpovědi ACR 20). Podíly pacientů s ACR 20/50/70 (odpovědi ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souhrnná data ze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) u apremilastu v dávce 30 mg dvakrát denně v 16. týdnu jsou uvedeny v tabulce 4. Odpovědi ACR 20/50/70 přetrvávaly v 24. týdnu.

Mezi pacienty, kteří byli původně randomizováni k léčbě apremilastem v dávce 30 mg dvakrát denně, byly četnosti odpovědí ACR 20/50/70 udrženy až do 52. týdne v souboru studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (obrázek 1).

Tabulka 4. Podíl pacientů s odpověďmi dle ACR ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v souhrnu studií v 16. týdnu

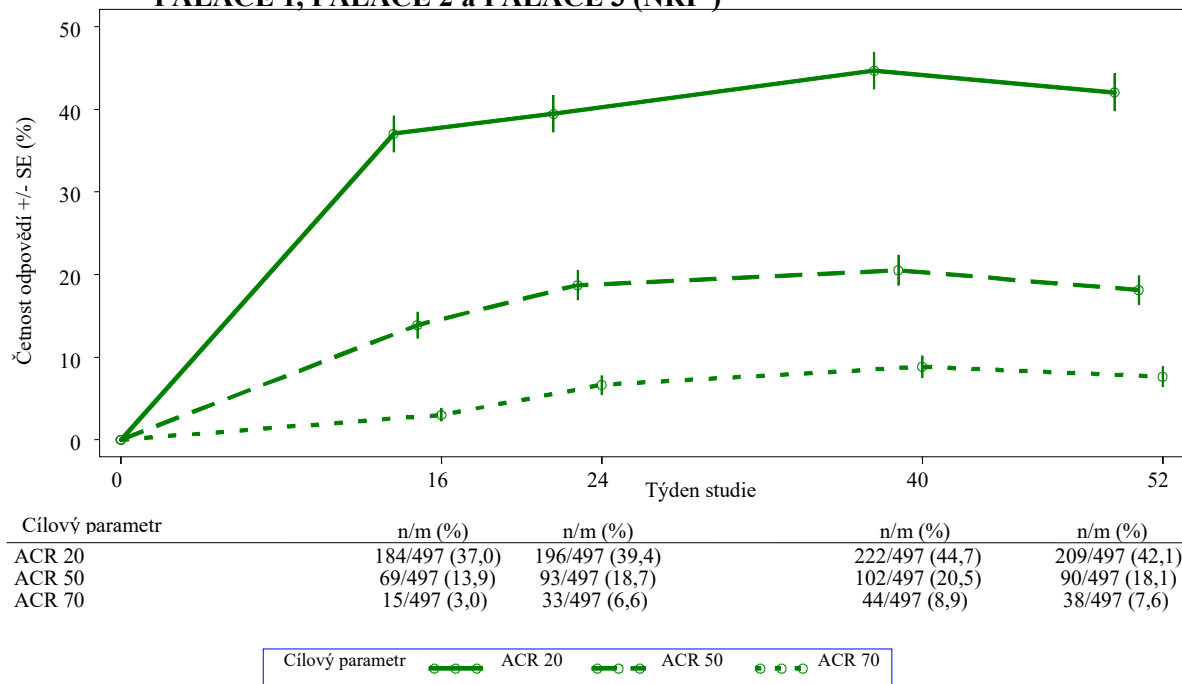
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SOUHRN STUDIÍ	
Na	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 497
ACR 20 ^a								
16. týden	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
16. týden	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
16. týden	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p ≤ 0,01 pro apremilast vs. placebo.

**p ≤ 0,001 pro apremilast vs. placebo.

^aN je počet randomizovaných a léčených pacientů.

Obrázek 1 Podíl pacientů s odpovědí ACR 20/50/70 až do 52. týdne v souhrnné analýze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (NRI*)



*NRI: imputace nereagujících subjektů. Za nereagující jsou považovány subjekty, které předčasně ukončily léčbu ještě před daným časovým bodem, a subjekty, u nichž nebyly v daném časovém bodě dostatečné údaje pro jednoznačné vyhodnocení odpovědi.

Ze 497 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně bylo v 52. týdně 375 (75 %) pacientů stále v léčbě. Odpovědi ACR 20/50/70 bylo v 52. týdně dosaženo u 57 %, 25 %, resp. 11 % těchto pacientů. Ze 497 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně vstoupilo 375 (75 %) pacientů do dlouhodobých prodloužených studií a z nich bylo v 260. týdnu 221 pacientů (59 %) stále v léčbě. Odpovědi ACR byly v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích udržovány až 5 let.

Odpovědi pozorované u skupiny léčené apremilastem byly obdobné u pacientů, kteří souběžně dostávali a nedostávali DMARD, včetně methotrexátu. Pacienti dříve léčení DMARD nebo biologickými léky, kteří užívali apremilast, dosáhli v 16. týdnu větší odpovědi ACR 20 než pacienti užívací placebo.

Obdobné ACR odpovědi byly pozorovány u pacientů s různými podtypy PsA, včetně artritidy distálního interfalangeálního kloubu. Počet pacientů s mutilující artritidou a s podtypy predominantní spondylitidy byl příliš malý, aby mohlo být provedeno smysluplné hodnocení.

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. týdnu zaznamenáno významnější zlepšení hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) dle stupnice aktivity onemocnění (DAS) 28 a podílu pacientů dosahujících modifikovaných kritérií léčebné odpovědi PsA (PsARC) u apremilastu oproti placebo (nominální p-hodnota $\leq 0,0004$, resp. p-hodnota $\leq 0,0017$). Tato zlepšení přetrvávala ve 24. týdnu. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byly skóre DAS28 (CRP) a odpověď PsARC udrženy až do 52. týdne.

V 16. a 24. týdnu bylo u pacientů léčených apremilastem pozorováno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (jako je počet oteklých kloubů, počet bolestivých/citlivých kloubů, daktylitida a entezitida) a v kožních projevech psoriázy. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byla tato zlepšení udržena až do 52. týdne.

Klinické odpovědi byly v otevřené prodloužené studii udržovány na stejné úrovni v parametrech periferní aktivity a v kožních projevech psoriázy až po dobu 5 let léčby.

Tělesné funkce a kvalita života související se zdravím

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souhrnu studií vykazovali pacienti léčeni apremilastem v porovnání s placebem v 16. týdnu statisticky významné zlepšení tělesných funkcí hodnocené podle změny oproti výchozímu indexu postižení dle dotazníku pro posuzování zdravotního stavu (HAQ-DI; *disability index of the health assessment questionnaire*). Zlepšení skóre HAQ-DI bylo udrženo v 24. týdnu.

V souhrnné analýze otevřené fáze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 byla u pacientů, kteří byli původně randomizováni k léčbě 30 mg apremilastu dvakrát denně, v 52. týdnu změna skóre HAQ-DI oproti výchozí hodnotě -0,333 ve skupině léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně.

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. a 24. týdnu u pacientů léčených apremilastem ve srovnání s placebem zaznamenáno významné zlepšení kvality života související se zdravím měřené podle změny domény tělesných funkcí (PF) oproti výchozímu stavu, které byly hodnoceny pomocí krátkého dotazníku pro posuzování zdravotního stavu, verze 2 (SF-36v2), a změny skóre únavy dle dotazníku pro funkční hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT-fatigue; *functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byla zlepšení v parametru tělesných funkcí a skóre FACIT-fatigue udržena až do 52. týdne.

Zlepšení tělesných funkcí, hodnoceno podle HAQ-DI a PF domény SF36v2, a skóre FACIT-f byly v otevřené prodloužené studii udržovány na stejné úrovni po dobu až 5 let léčby.

Psoriáza u dospělých

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie ESTEEM 1 a ESTEEM 2). Tyto studie zahrnovaly celkem 1 257 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla, se skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti (PASI; *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 a se statickým celkovým hodnocením lékařem (sPGA) ≥ 3 (středně těžké nebo těžké), kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou terapii.

Tyto studie měly podobné uspořádání až do 32. týdne. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně a do skupiny užívající placebo po dobu 16 týdnů (placebem kontrolovaná fáze), v 16.–32. týdnu užívali všichni pacienti 30 mg apremilastu dvakrát denně (udržovací fáze). Během randomizované fáze s vysazením léčby (32. až 52. týden) byli pacienti původně randomizováni do skupiny užívající apremilast, kteří dosáhli alespoň 75% snížení skóre PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) nebo 50% snížení skóre PASI (PASI-50) (ESTEEM 2), znovu randomizováni v 32. týdnu buď do skupiny užívající placebo, nebo do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo a u nichž došlo v 32. týdnu ke ztrátě odpovědi PASI-75 (ESTEEM 1) nebo ztrátě 50 % zlepšení skóre PASI oproti výchozím hodnotám (ESTEEM 2), byli převedeni na léčbu 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří nedosáhli stanovené odpovědi PASI do 32. týdne nebo kteří byli původně randomizováni do skupiny užívající placebo, užívali apremilast až do 52. týdne. Podávání slabých lokálních kortikosteroidů na obličej, v podpaží a tříselech, dehtových šamponů a/nebo přípravků s kyselinou salicylovou určených k ošetření vlasové pokožky bylo po celou dobu studií povoleno. Ve 32. týdnu bylo subjektům, které nedosáhly odpovědi PASI-75 ve studii ESTEEM 1 nebo odpovědi PASI-50 ve studii ESTEEM 2, kromě léčby 30 mg apremilastu dvakrát denně navíc povoleno používat lokální léčbu psoriázy a/nebo fototerapii.

Po 52 týdnech léčby mohli pacienti v otevřeném režimu pokračovat v užívání 30 mg apremilastu v rámci dlouhodobého prodloužení studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

V obou studiích byl primárním cílovým parametrem účinnosti podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli PASI-75. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli čistého (0) nebo minimálního (1) skóre sPGA.

Průměrné výchozí skóre PASI bylo 19,07 (medián 16,80), podíl pacientů s výchozím skóre sPGA 3 (středně těžké) a 4 (těžké) byl 70,0 %, resp. 29,8 % s průměrnou výchozí plochou povrchu těla 25,19 % (medián 21,0 %). Přibližně 30 % všech pacientů podstoupilo předchozí fototerapii a 54 % podstoupilo předchozí konvenční systémovou terapii a/nebo biologickou léčbu (včetně selhání léčby), přičemž 37 % podstoupilo předchozí konvenční systémovou terapii a 30 % předchozí biologickou léčbu. Přibližně jedna třetina pacientů nepodstoupila předchozí fototerapii, konvenční systémovou terapii ani biologickou léčbu. Celkem 18 % pacientů mělo psoriatickou artritidou v anamnéze.

Podíl pacientů dosahujících odpovědí PASI-50, -75 a -90 a čistého (0) nebo minimálního (1) skóre sPGA je uveden v tabulce 5 níže. Léčba apremilastem vedla v porovnání s placebem k významnému zlepšení středně těžké až těžké ložiskové psoriázy, jak bylo prokázáno podílem pacientů s odpovědí PASI-75 v 16. týdnu. V 16. týdnu byla rovněž prokázána klinická zlepšení měřená podle odpovědí sPGA, PASI-50 a PASI-90. Přínos léčby apremilastem byl navíc prokázán u více projevů psoriázy, včetně pruritu, onemocnění nehtů, poškození vlasové pokožky a měření kvality života.

Tabulka 5. Klinická odpověď v 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FAS^a, LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d čisté nebo minimální, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Procentuální změna BSA^e (%) průměrná hodnota ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Změna pruritu VAS^f (mm), průměrná hodnota ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Změna v DLQI^g, průměrná hodnota ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Změna v SF-36 MCS^h, průměrná hodnota ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

*p < 0,0001 pro apremilast vs. placebo, s výjimkou PASI 90 ve studii ESTEEM 2 a změny v SF-36 MCS, kde p = 0,0042, resp. p = 0,0078.

^aFAS = celkový analyzovaný soubor

^bLOCF = poslední přenesené sledování

^cPASI = skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti

^dsPGA = statické celkové hodnocení lékaře

^eBSA = plocha povrchu těla

^fVAS = vizuální analogová stupnice; 0 = nejlepší, 100 = nejhorší

^gDLQI = index dermatologické kvality života; 0 = nejlepší, 30 = nejhorší

^hSF-36 MCS = krátký 36položkový dotazník pro posuzování zdravotního stavu ve studii, souhrn otázek týkajících se duševního zdraví

Klinický přínos apremilastu byl prokázán na několika podskupinách definovaných na základě výchozích demografických údajů a výchozích charakteristik klinického onemocnění (včetně doby trvání psoriázy a pacientů s anamnézou psoriatické artritidy). Klinický přínos apremilastu byl také prokázán bez ohledu na předchozí medikaci k léčbě psoriázy a odpověď na předchozí léčbu psoriázy. Ve všech rozmezích tělesné hmotnosti byly pozorovány obdobné četnosti odpovědí.

Odpověď na apremilast v porovnání s placebem byla do 2. týdne rychlá, s významně většími zlepšeními známek a příznaků psoriázy, včetně PASI, kožního diskomfortu/bolesti a pruritu. Odpovědi PASI byly zpravidla dosaženy do 16. týdne a byly udrženy až do 32. týdne.

V obou studiích zůstalo průměrné procentuální zlepšení PASI oproti výchozím hodnotám stabilní během randomizované fáze s vysazením léčby u pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem (tabulka 6).

Tabulka 6. Přetrvávání účinku u subjektů randomizovaných do APR 30 dvakrát denně na počátku studie a znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denně v 32. až 52. týdnu

	Časový bod	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienti, kteří dosáhli PASI-75 v 32. týdnu	Pacienti, kteří dosáhli PASI-50 v 32. týdnu
Procentuální změna PASI oproti výchozí hodnotě, průměrná hodnota (%) ± SD^a	16. týden	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. týden	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. týden	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Změna DLQI oproti výchozí hodnotě, průměrná hodnota (%) ± SD^a	16. týden	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. týden	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. týden	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Podíl subjektů s psoriázou v oblasti vlasové pokožky PGA (ScPGA) 0 nebo 1, n/N (%)^b	16. týden	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. týden	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. týden	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^aZahrnuje subjekty znovu randomizované do APR 30 dvakrát denně v 32. týdnu s výchozí hodnotou a následnou hodnotou v hodnoceném týdnu studie.

^bN vychází ze subjektů se středně těžkou nebo těžší psoriázou v oblasti vlasové pokožky na počátku studie, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do APR 30 dvakrát denně. Subjekty s chybějícími údaji byly považovány za subjekty nereagující na léčbu.

V 52. týdnu studie ESTEEM 1 mělo odpověď PASI-75 přibližně 61 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících alespoň odpovědi PASI-75, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo v průběhu randomizované fáze s vysazením léčby, jich dosáhlo v 52. týdnu 11,7 % odpovědi PASI-75. Medián doby do ztráty odpovědi PASI-75 u pacientů znovu randomizovaných do skupiny užívající placebo, byl 5,1 týdne.

Ve studii ESTEEM 2 mělo v 52. týdnu odpověď PASI-50 přibližně 80,3 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících alespoň odpovědi PASI-50, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, jich dosáhlo v 52. týdnu 24,2 % odpovědi PASI-50. Medián doby do ztráty 50 % zlepšení PASI v 32. týdnu byl 12,4 týdne.

Po randomizovaném vysazení léčby v 32. týdnu přibližně 70 % pacientů ve studii ESTEEM 1 a 65,6 % pacientů ve studii ESTEEM 2 znovu dosáhlo po opětovném zahájení léčby apremilastem odpovědi PASI-75 (ESTEEM 1) nebo PASI-50 (ESTEEM 2). Doba trvání opětovné léčby se kvůli uspořádání studií lišila a pohybovala se v rozmezí od 2,6 do 22,1 týdne.

Ve studii ESTEEM 1 bylo pacientům randomizovaným do skupiny léčené apremilastem na počátku studie, kteří nedosáhli odpovědi PASI-75 v 32. týdnu, povoleno používat souběžnou lokální léčbu a/nebo UVB fototerapii mezi 32. a 52. týdnem. Z těchto pacientů dosáhlo 12 % odpovědi PASI-75 v 52. týdnu u léčby apremilastem v kombinaci s lokální léčbou a/nebo fototerapií.

Ve studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla v 16. týdnu pozorována významná zlepšení psoriázy nehtů, měřená průměrnou procentuální změnou indexu závažnosti psoriázy nehtů (NAPSI) oproti výchozí hodnotě u pacientů léčených apremilastem v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($p < 0,0001$, resp $p = 0,0052$). Další zlepšení psoriázy nehtů byla pozorována v 32. týdnu u pacientů nepřetržitě léčených apremilastem.

V 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem oproti pacientům užívajícím placebo ($p < 0,0001$ v obou studiích) pozorována významná zlepšení psoriázy v oblasti vlasové pokožky s minimálně středně těžkou závažností (≥ 3), měřená dle podílu pacientů dosahujících čistého (0) nebo minimálního (1) celkového hodnocení psoriázy v oblasti vlasové pokožky lékařem (ScPGA). Zlepšení byla zpravidla udržena u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem až do 52. týdne (tabulka 6).

Ve studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem v porovnání s pacienty užívajícími placebo prokázána významná zlepšení v kvalitě života, měřená dle dermatologického indexu kvality života (DLQI) a SF-36v2MCS (tabulka 5). Zlepšení v DLQI byla udržena až do 52. týdne u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem (tabulka 6). Ve studii ESTEEM 1 bylo navíc u pacientů léčených apremilastem v porovnání s placebem dosaženo významného zlepšení indexu v dotazníku pro posuzování pracovního omezení (WLQ-25).

Z 832 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně vstoupilo 443 pacientů (53 %) do otevřených prodloužených studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 a z nich bylo v 260. týdnu 115 pacientů (26 %) stále v léčbě. U pacientů, kteří zůstali na léčbě apremilastem v otevřených prodloužených studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2, byla zlepšení skóre PASI, postiženého BSA, svědění, onemocnění nehtů a v parametrech kvality života všeobecně udržována až 5 let.

Dlouhodobá bezpečnost pacientů s psoriatickou artritidou a psoriázou léčených 30 mg apremilastu byla hodnocena při celkovém trvání léčby až 5 let. Dlouhodobé zkušenosti z otevřených prodloužených studií léčby apremilastem byly všeobecně srovnatelné se studiemi trvajících 52 týdnů.

Psoriáza u dětí

Multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované hodnocení (SPROUT) bylo provedeno u 245 dětských subjektů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku od 6 do 17 let (včetně), u nichž připadala v úvahu fototerapie nebo systémová terapie. Zahnutí pacienti měli skóre sPGA ≥ 3 (středně závažné až závažné onemocnění), postižení BSA ≥ 10 % a skóre PASI ≥ 12 , a jejich psoriáza byla nevhodně kontrolována nebo nebyla vhodná k lokální léčbě.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání buď apremilastu ($n = 163$), nebo placeba ($n = 82$) po dobu 16 týdnů. Pacienti s výchozí tělesnou hmotností 20 kg až < 50 kg dostávali apremilast 20 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně a pacienti s výchozí tělesnou hmotností ≥ 50 kg dostávali apremilast 30 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně. V 16. týdnu byla skupina s placebem převedena na skupinu s apremilastem (s dávkou podle výchozí tělesné hmotnosti) a skupina s apremilastem pokračovala v užívání léku (podle původního dávkování) až do 52. týdne. Pacienti měli povoleno používat slabé lokální kortikosteroidy nebo slabé kortikosteroidy pouze na obličej, podpaží a třísla a běžné hydratační přípravky pouze na tělesné léze.

Hlavním cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi sPGA (definováno jako skóre čisté [0] nebo téměř čisté [1] s nejméně 2bodovým snížením oproti výchozí hodnotě) v 16. týdnu. Klíčovým vedlejším cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI-75 (alespoň 75% snížení skóre PASI oproti výchozí hodnotě) v 16. týdnu. Ostatní cílové

parametry v 16. týdnu zahrnovaly pacienty, kteří dosáhli odpovědi PASI-50 (alespoň 50% snížení skóre PASI oproti výchozí hodnotě), odpovědi PASI-90 (alespoň 90% snížení skóre PASI oproti výchozí hodnotě) a odpovědi indexu dermatologické kvality života dítěte (CDLQI) (celkové skóre CDLQI 0 nebo 1), procentní změny oproti výchozí hodnotě postižené BSA, změny skóre PASI oproti výchozí hodnotě a změny celkového skóre CDLQI oproti výchozí hodnotě.

Věk zahrnutých pacientů se pohyboval od 6 do 17 let s mediánem věku 13 let; 41,2 % pacientů bylo ve věku od 6 do 11 let a 58,8 % pacientů bylo ve věku od 12 do 17 let. Průměrné výchozí postižení BSA bylo 31,5 % (medián 26,0 %), průměrné výchozí skóre PASI bylo 19,8 (medián 17,2) a poměry pacientů se skóre sPGA 3 (středně těžké) a 4 (těžké) ve výchozím stavu byly 75,5 % a 24,5 %. 82,9 % ze zahrnutých pacientů nepodstoupilo předchozí systémovou léčbu, 82,4 % nepodstoupilo předchozí fototerapii a 94,3 % nepodstoupilo předchozí biologickou léčbu.

Výsledky účinnosti v 16. týdnu jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti v 16. týdnu u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (populace ITT)

Cílový parametr ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Počet randomizovaných pacientů	n = 82	n = 163
Odpověď sPGA ^b	11,5 %	33,1 %
Odpověď PASI-75 ^b	16,1 %	45,4 %
Odpověď PASI-50 ^b	32,1 %	70,5 %
Odpověď PASI-90 ^b	4,9 %	25,2 %
Procentuální změna od výchozího stavu postižené BSA ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Změna oproti výchozí hodnotě skóre CDLQI ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre CDLQI ≥ 2	n = 76	n = 148
Odpověď CDLQI ^b	31,3 %	35,4 %

BSA = plocha povrchu těla; CDLQI = index dermatologické kvality života dítěte; ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; PASI = skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti; sPGA = statické celkové hodnocení lékaře;

^a Apremilast 20 nebo 30 mg dvakrát denně vs. placebo v 16. týdnu; hodnota $p < 0,0001$ pro odpověď sPGA a odpověď PASI-75, nominální hodnota $p < 0,01$ pro všechny ostatní cílové parametry kromě odpovědi CDLQI (nominální hodnota $p = 0,5616$)

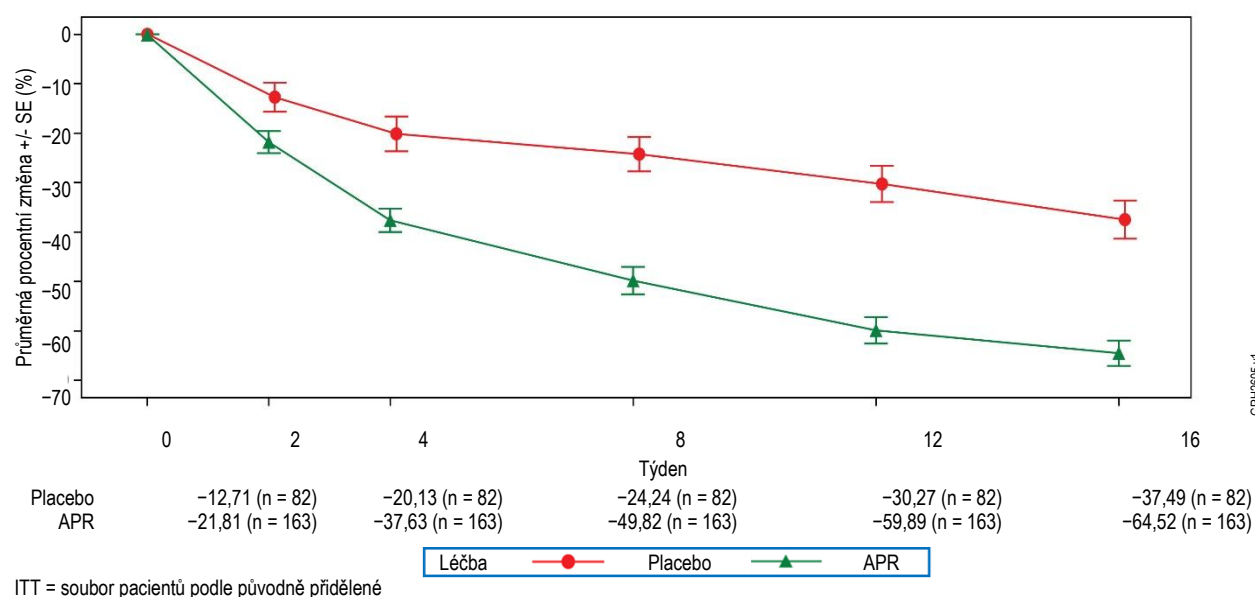
^b Poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi

^c Průměrná hodnota nejmenších čtverců +/- standardní chyba

^d 0 = nejlepší skóre, 30 = nejhorší skóre

Průměrná procentní změna oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre PASI u pacientů léčených apremilastem a pacientů léčených placebem během placebo kontrolované fáze je uvedena na obrázku 2.

Obrázek 2. Procentní změna oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre PASI během 16. týdne (populace ITT; MI)



U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem, byly odpověď sPGA, odpověď PASI-75 a další cílové parametry dosažené v 16. týdnu zachovány až do 52. týdne.

Behçetova nemoc

Bezpečnost a účinnost apremilastu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii (RELIEF) fáze 3 u dospělých pacientů s aktivní Behçetovou nemocí (BN) s vředy v ústech. Pacienti v minulosti podstoupili léčbu vředů v ústech alespoň jedním nebiologickým přípravkem k léčbě BN a připadala u nich v úvahu systémová léčba. Souběžná léčba BN nebyla povolena. Hodnocená populace splňovala kritéria Mezinárodní studijní skupiny (*International Study Group*, ISG) pro BN s anamnézou kožních lézí (98,6 %), vředů na genitálu (90,3 %), muskuloskeletálních projevů (72,5 %), očních projevů (17,4 %), zasažení centrálního nervového systému (9,7 %), gastrointestinálních projevů (9,2 %), epididymitidy (2,4 %) a vaskulárního postižení (1,4 %). Pacienti s těžkou BD definovaní jako pacienti s aktivním postižením hlavních orgánů (např. meningoencefalitida nebo aneurysma plicní tepny), byli vyloučeni.

V poměru 1:1 bylo randomizováno celkem 207 pacientů s BN k podávání buď apremilastu v dávce 30 mg dvakrát denně (n = 104), nebo placeba (n = 103), a to po dobu 12 týdnů (placebem kontrolovaná fáze) a od 12. do 64. týdne (fáze aktivní léčby) dostávali všichni pacienti apremilast v dávce 30 mg dvakrát denně. Věk pacientů se pohyboval od 19 do 72 let, s průměrným věkem 40 let. Průměrná doba onemocnění BN byla 6,84 let. Všichni pacienti měli v anamnéze opakovaně se vyskytující vředy v ústech, přičemž při screeningu a randomizaci měli v ústech nejméně 2 vředy. Průměrný počet vředů v ústech ve výchozím stavu byl 4,2 ve skupině s apremilastem a 3,9 ve skupině s placebem.

Primárním cílovým parametrem byla plocha pod křivkou (AUC) pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne. Sekundární cílové parametry zahrnovaly další měření vředů v ústech: bolestivost vředů v ústech podle vizuální analogové škály (VAS), podíl pacientů bez vředů v ústech (úplná odpověď na léčbu), doba do nástupu zhojení vředů v ústech, podíl pacientů se zhojením vředů v ústech do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech při všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12týdenní fáze léčby kontrolované placebem. Mezi další cílové parametry patřilo skóre aktivity Behçetova syndromu (BSAS), aktuální forma aktivity BN (BDCAF), včetně skóre indexu aktuální aktivity BN (BDCAI), vnímání aktivity nemoci pacientem, celkové vnímání aktivity nemoci lékařem a dotazník kvality života s BN (BD QoL).

Měření vředů v ústech

Podávání apremilastu v dávce 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k významnému zlepšení vředů v ústech, jak ukazuje parametr AUC pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne ($p < 0,0001$).

Ve 12. týdně bylo prokázáno významné zlepšení dalších měřených parametrů vředů v ústech.

Tabulka 8. Klinická odpověď u vředů v ústech ve 12. týdnu ve studii RELIEF (populace ITT)

Cílový parametr ^a	Placebo n = 103	Apremilast 30 mg dvakrát denně n = 104
AUC ^b pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne (MI)	Průměrná hodnota podle MNČ 222,14	Průměrná hodnota podle MNČ 129,54
Změna bolestivosti vředů v ústech měřená pomocí VAS ^c od výchozího stavu do 12. týdne (MMRM)	Průměrná hodnota podle MNČ 10,7	Průměrná hodnota podle MNČ -42,7
Podíl pacientů s vymizením vředů v ústech (bez vředů v ústech) do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech při všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12týdenní fáze léčby kontrolované placebem	4,9 %	29,8 %
Medián doby (v týdnech) do vymizení vředů v ústech během fáze léčby kontrolované placebem	8,1 týdně	2,1 týdně
Podíl pacientů s úplnou odpovědí vředů v ústech na léčbu ve 12. týdnu (NRI)	22,3 %	52,9 %
Podíl pacientů s částečnou odpovědí vředů v ústech na léčbu ^d ve 12. týdnu (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = soubor pacientů podle původního léčebného záměru; MNČ = metoda nejmenších čtverců;

MI = vícenásobná imputace; MMRM = analýza opakovaných měření modelováním smíšených efektů;

NRI = imputace pacientů bez odpovědi na léčbu.

^aHodnota $p < 0,0001$ pro všechna porovnání apremilastu a placeba.

^bAUC = plocha pod křivkou.

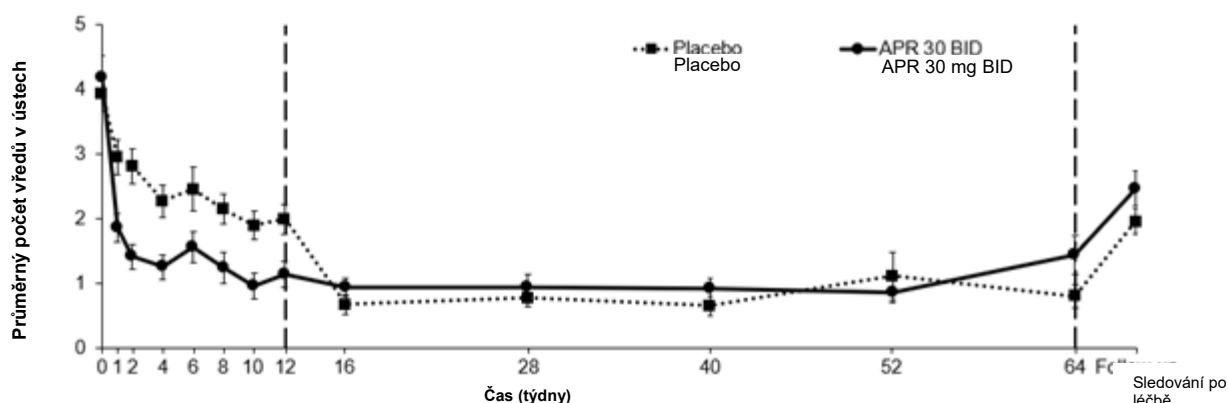
^cVAS = vizuální analogová stupnice; 0 = žádná bolest, 100 = nejhorší možná bolest.

^dČástečná odpověď na léčbu vředů v ústech = snížení počtu vředů v ústech o ≥ 50 % po výchozím stavu (explorativní analýza); nominální hodnota $p < 0,0001$.

Ze 104 pacientů původně randomizovaných do skupiny s apremilastem v dávce 30 mg dvakrát denně pokračovalo v přidělené léčbě až do 64. týdne celkem 75 pacientů (přibližně 72 %). Významné snížení průměrného počtu vředů v ústech a bolestivosti vředů v ústech oproti placebo skupině bylo zaznamenáno ve skupině užívající apremilast v dávce 30 mg dvakrát denně při každé návštěvě už od 1. týdne a trvalo až do 12. týdne pro počet vředů v ústech ($p \leq 0,0015$) a pro bolestivost vředů v ústech ($p \leq 0,0035$). U pacientů, kteří zůstali ve studii a nepřetržitě užívali apremilast, přetrvávalo snížení počtu vředů v ústech a jejich bolestivosti až do 64. týdne (obrázky 3 a 4).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem v dávce 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, byl zachován podíl pacientů s úplnou odpovědí (53,3 %) a částečnou odpovědí na léčbu vředů v ústech (76,0 %) až do 64. týdne.

Obrázek 3. Průměrný počet vředů v ústech v jednotlivých časových bodech do 64. týdne (populace ITT; DAO)



Týdny	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Sledování po léčbě
Placebo, n (průměr)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 mg BID, n (průměr)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

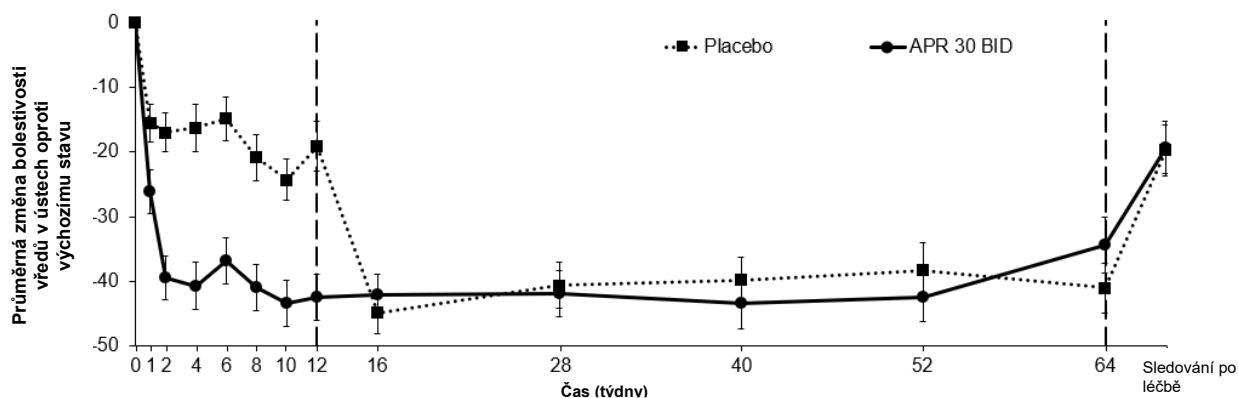
ITT = soubor pacientů podle původního léčebného záměru; DAO = pozorovaná data.

APR 30 mg BID = apremilast 30 mg dvakrát denně.

Poznámka: Placebo nebo APR 30 mg BID označuje léčebnou skupinu, do níž byli pacienti randomizováni. Pacienti v placebové skupině byli ve 12. týdnu převedeni na APR 30 mg BID.

Časový bod sledování po léčbě byl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

Obrázek 4. Průměrná změna bolestivosti vředů v ústech na vizuální analogové stupnici v jednotlivých časových bodech od výchozího stavu do 64. týdne (populace ITT; DAO)



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

APR 30 mg BID = apremilast dvakrát denně; ITT = soubor pacientů podle původního léčebného záměru; DAO = pozorovaná data.

Poznámka: Placebo nebo APR 30 mg BID označuje léčebnou skupinu, do níž byli pacienti randomizováni. Pacienti v placebové skupině byli ve 12. týdnu převedeni na APR 30 mg BID.

Časový bod sledování po léčbě byl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

Zlepšení celkové aktivity Behçetovy nemoci

Podávání apremilastu v dávce 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k významnému snížení celkové aktivity onemocnění, což bylo prokázáno průměrnou změnou od výchozího stavu do 12. týdne u parametrů BSAS ($p < 0,0001$) a BDCAF (BDCAI, pacientovo vnímání aktivity onemocnění a celkové vnímání aktivity onemocnění lékařem; hodnota $p \leq 0,0335$ pro všechny tři komponenty).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem v dávce 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, přetrvávalo zlepšení (průměrná změna od výchozího stavu) u parametru BSAS i u parametru BDCAF až do 64. týdne.

Zlepšení kvality života

Podávání apremilastu v dávce 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k výrazně většímu zlepšení kvality života (QoL) ve 12. týdnu, jak prokázal dotazník kvality života BD QoL ($p = 0,0003$).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem v dávce 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, přetrvávalo zlepšení v dotazníku kvality života BD QoL až do 64. týdne.

Pediatrickí pacienti

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s apremilastem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Behçetovou nemocí a psoriatickou artritidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Apremilast se dobře vstřebává s absolutní biologickou dostupností po perorálním podání přibližně 73 % a s maximální plazmatickou koncentrací ($C_{\max}$) v mediánu doby ($t_{\max}$) přibližně 2,5 hodiny. Farmakokinetické vlastnosti apremilastu jsou lineární, se zvýšením systémové expozice úměrně k dávce v dávkovém rozmezí 10 až 100 mg denně. Kumulace je minimální, je-li apremilast podáván jednou denně, a přibližně 53 % u zdravých subjektů a 68 % u pacientů s psoriázou, je-li podáván dvakrát denně. Podávání společně s jídlem nemění biologickou dostupnost, apremilast lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Vazba apremilastu na plazmatické proteiny u člověka je přibližně 68%. Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_d) je 87 l, což svědčí o extravaskulární distribuci.

Biotransformace

Apremilast je ve velké míře metabolizován jak cestou zprostředkovanou CYP, tak i jinými (nezahrnujícími CYP) cestami, včetně oxidace, hydrolýzy a konjugace. To naznačuje, že inhibice jedné z cest ovlivňující clearance pravděpodobně nezpůsobí výrazné lékové interakce. Oxidační metabolismus apremilastu je zprostředkován primárně CYP3A4 s menším přispěním CYP1A2 a CYP2A6. Apremilast je hlavní cirkulující složkou po perorálním podání. Apremilast prochází rozsáhlou metabolizací, pouze 3 % podávané původní sloučeniny se vylučuje v moči a 7 % se vylučuje ve stolici. Hlavním cirkulujícím inaktivním metabolitem je glukuronidový konjugát *O*-demetylovaného apremilastu (M12). Jelikož je apremilast substrátem CYP3A4, snižuje se jeho expozice, je-li podáván souběžně s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4.

In vitro není apremilast inhibitorem ani induktorem enzymů cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by apremilast podávaný souběžně se substráty enzymů CYP ovlivnil clearance a expozici léčivých látek, které jsou metabolizovány enzymy CYP.

In vitro je apremilast substrátem a slabým inhibitorem P-glykoproteinu ($IC_{50} > 50 \mu M$), nepředpokládá se však, že by se objevily klinicky relevantní lékové interakce zprostředkované P-glykoproteinem (P-gp).

In vitro má apremilast malý nebo nemá žádný inhibiční účinek ($IC_{50} > 10 \mu M$) na transportér organických aniontů (OAT) 1 a OAT3, transportér organických kationtů (OCT) 2, transportní polypeptid organických aniontů (OATP) 1B1 a OATP1B3 nebo na protein BCRP (breast cancer resistant protein) a není substrátem těchto transportérů. Proto jsou klinicky relevantní lékové interakce nepravděpodobné, je-li apremilast podáván souběžně s léky, které jsou substráty nebo inhibitory těchto transportérů.

Eliminace

Plazmatická clearance apremilastu je u zdravých subjektů v průměru asi 10 l/hod s terminálním poločasem eliminace asi 9 hodin. Po perorálním podání radioaktivně značeného apremilastu bylo v moči zjištěno 58 % radioaktivity, resp. 39 % ve stolici, s přibližně 3 % radioaktivní dávky vyloučené ve formě apremilastu v moči, resp. 7 % ve stolici.

Starší pacienti

Apremilast byl hodnocen u mladých i starších zdravých subjektů. Expozice apremilastu u starších subjektů (65 až 85 let) je asi o 13 % vyšší v AUC a o 6 % vyšší v C_{max} apremilastu než u mladších subjektů (18 až 55 let). U subjektů starších 75 let jsou k dispozici jen omezené farmakokinetické údaje z klinických studií. U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu byly vyhodnoceny v klinickém hodnocení s pacienty se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku 6 až 17 let v doporučeném režimu dávkování pro děti (viz bod 5.1). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že expozice apremilastu v ustáleném stavu (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientů, kteří dostávali dětský režim dávkování (20 mg nebo 30 mg dvakrát denně, v závislosti na tělesné hmotnosti), byla podobná expozici v ustáleném stavu u dospělých pacientů při dávce 30 mg dvakrát denně.

Porucha funkce ledvin

Neexistuje žádný výrazný rozdíl ve farmakokinetice apremilastu mezi dospělými subjekty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a srovnatelnými zdravými subjekty ($n = 8$ u každé skupiny). Z výsledků vyplývá, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

U 8 dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kterým byla podána jedna dávka 30 mg apremilastu, se AUC apremilastu zvýšila přibližně o 89 % a C_{max} přibližně o 42 %. U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR menší než 30 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu < 30 ml/min) má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně.

U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ve věku 6 let a více má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně u dětí s tělesnou hmotností nejméně 50 kg a na 20 mg jednou denně u dětí s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu a jeho hlavního metabolitu M12 nejsou ovlivněny středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyl prokázán žádný potenciál k imunotoxicitě, podráždění kůže nebo fototoxicitě.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Studie fertility myších samců neodhalila žádný účinek apremilastu na fertilitu samců po perorálním podání v dávkách 1, 10, 25 a 50 mg/kg/den; hladina bez NOAEL (žádného pozorovaného nežádoucího účinku) na fertilitu samců byla vyšší než při trojnásobné klinické expozici 50 mg/kg/den.

V kombinované studii fertility myších samic a embryonální/fetální vývojové toxicity s perorálními dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/den bylo u dávek 20 mg/kg/den a vyšších pozorováno prodloužení estrálních cyklů a doby do páření, i přesto se všechny myši pářily a počet březostí nebyl ovlivněn. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) na samičí fertilitu byla 10 mg/kg/den (jednonásobek klinické expozice).

Embryofetální vývoj

V kombinované studii fertility myších samic a embryonální/fetální vývojové toxicity s perorálními dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/den došlo při dávkách 20, 40 a 80 mg/kg/den ke zvýšení absolutní a/nebo relativní hmotnosti srdce matek. U dávek 20, 40 a 80 mg/kg/den byl pozorován zvýšený počet časných resorpcí a snížený počet osifikovaných tarzálních kůstek. U dávek 40 a 80 mg/kg/den bylo pozorováno snížení hmotnosti plodu a zpoždění osifikace supraokcipitálního skeletu lebky. NOEL u matek a plodů u myší byla 10 mg/kg/den (1,3násobek klinické expozice).

Ve studii embryonální/fetální vývojové toxicity u opic měly perorální dávky 20, 50, 200 a 1000 mg/kg/den za následek s dávkou související nárůst prenatalních ztrát (potratů) při dávkách 50 mg/kg/den a vyšších; při dávkách 20 mg/kg/den (1,4násobek klinické expozice) nebyl pozorován žádný účinek testované látky na prenatalní ztráty.

Prenatální a postnatální vývoj

V prenatalní a postnatální studii byl apremilast podáván perorálně březím myším samicím v dávkách 10, 80 a 300 mg/kg/den od 6. dne gestace do 20. dne laktace. Při dávkách 300 mg/kg/den byly pozorovány pokles a přírůstek tělesné hmotnosti matek a jedno úmrtí spojené s obtížemi při porodu mláďat. Byly rovněž pozorovány fyzické známky toxicity u matek spojované s porodem mláďat u jedné myši pro každou dávku 80 a 300 mg/kg/den. Při dávkách ≥ 80 mg/kg/den ($\geq 4,0$ násobek klinické expozice) bylo během prvního týdne laktace pozorováno zvýšení perinatální a postnatální mortality mláďat a pokles tělesné hmotnosti mláďat. Nebyly zjištěny žádné účinky apremilastu na dobu trvání březosti, počet březích myší na konci gestačního období, počet myší, které vrhly mláďata, ani žádný vliv na vývoj mláďat po 7. dni po porodu. Je pravděpodobné, že vliv na vývoj mláďat pozorovaný během prvního týdne postnatálního období souvisel s toxicitou pro mláďata spojenou s apremilastem (pokles tělesné hmotnosti a životaschopnosti mláďat) a/nebo nedostatkem mateřské péče (vyšší incidence mláďat bez mléka v žaludku). Veškeré vývojové účinky byly pozorovány v prvním týdnu postnatálního období, ve zbývajícím období před a po odstavení nebyly pozorovány žádné účinky spojené s apremilastem, včetně parametrů pohlavního dospívání, chování, páření, fertility a děložních parametrů. NOEL u myší pro toxicitu pro matky a generaci F1 byla 10 mg/kg/den (1,3násobek klinické hodnoty AUC).

Studie kancerogenity

Studie kancerogenity u myši a potkanů neprokázaly žádné důkazy kancerogenity v souvislosti s léčbou apremilastem.

Studie genotoxicity

Apremilast není genotoxický. Apremilast nevyvolal mutace v Amesově testu ani chromozomální aberace u kultivovaných lidských lymfocytů z periferní krve s metabolickou aktivací nebo bez ní. Apremilast nebyl při dávkách do 2000 mg/kg/den klastogenní v *in vivo* mikronukleárním testu u myši.

Další studie

Nebyl prokázán žádný potenciál k imunotoxicitě, podráždění kůže nebo fototoxicitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Magnesium-stearát (E 572)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Diacetomonoacylglycerol (E 472a)
Červený oxid železitý (E 172)

Tablety přípravku Apremilast Accord 20 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E 172).

Tablety přípravku Apremilast Accord 30 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Apremilast Accord balení pro úvodní léčbu

Blistry z PVC/PVDC-Al fólie obsahující 27 potahovaných tablet (4×10 mg, 23×20 mg).

Blistry z PVC/PVDC-Al fólie obsahující 27 potahovaných tablet (4×10 mg, 4×20 mg, 19×30 mg).

Apremilast Accord balení 20 mg

Blistry z PVC/PVDC-Al fólie obsahující 14 potahovaných tablet, v balení po 56 tabletách.

PVC/PVDC-Al perforovaný jednodávkový blistr obsahující 14 x 1 potahovanou tabletu, v balení 56 x 1 tableta.

Apremilast Accord balení 30 mg

PVC/PVDC-Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet, v balení po 56 tabletách nebo jako vícečetná balení obsahující 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet.

PVC/PVDC-Al perforovaný jednodávkový blistr obsahující 14 x 1 potahovanou tabletu, v balení 56 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg potahované tablety (balení pro úvodní léčbu)

EU/1/24/1781/005

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg potahované tablety (balení pro úvodní léčbu)

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg potahované tablety

EU/1/14/981/006

EU/1/14/981/007

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Pouzdro obsahující balení pro 2týdenní úvodní léčbu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety
Apremilast Accord 20 mg potahované tablety
apremilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg nebo 20 mg apremilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
Balení pro úvodní léčbu

Jedno balení 27 potahovaných tablet na 2 týdny léčby obsahuje:
4 potahované tablety 10 mg
23 potahovaných tablet 20 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

1. týden

2. týden

Den 1 Den 8

Den 2 Den 9

Den 3 Den 10

Den 4 Den 11

Den 5 Den 12

Den 6 Den 13

Den 7 Den 14

Slunce jako symbol pro ranní dávku

Měsíc jako symbol pro večerní dávku

Denní dávka viz obalové pouzdro

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/981/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Pouzdro obsahující balení pro 2týdenní úvodní léčbu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety
Apremilast Accord 20 mg potahované tablety
Apremilast Accord 30 mg potahované tablety
apremilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg, 20 mg nebo 30 mg apremilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Balení pro úvodní léčbu

Jedno balení 27 potahovaných tablet na 2 týdny léčby obsahuje:

4 potahované tablety 10 mg

4 potahované tablety 20 mg

19 potahovaných tablet 30 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

1. týden

2. týden

Den 1 Den 8

Den 2 Den 9

Den 3 Den 10

Den 4 Den 11

Den 5 Den 12

Den 6 Den 13

Den 7 Den 14

Slunce jako symbol pro ranní dávku

Měsíc jako symbol pro večerní dávku

Denní dávka viz obalové pouzdro

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1796/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg
Apremilast Accord 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr (údaje vytištěné přímo na obalové pouzdro, v němž je uzavřen nepotištěný blistr s přípravkem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 10 mg tablety
Apremilast Accord 20 mg tablety
apremilast

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr (údaje vytištěné přímo na obalové pouzdro, v němž je uzavřen nepotištěný blistr s přípravkem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 10 mg tablety
Apremilast Accord 20 mg tablety
Apremilast Accord 30 mg tablety
apremilast

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 20 mg potahované tablety
apremilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/981/006

EU/1/14/981/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Apremilast Accord 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety
apremilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,

Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Apremilast Accord 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA (s blue boxem)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety
apremilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1796/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Apremilast Accord 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ bez blue boxu****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety
apremilast

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

56 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1796/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Apremilast Accord 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apremilast Accord 20 mg tablety
apremilast

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apremilast Accord 30 mg tablety
apremilast

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety
Apremilast Accord 20 mg potahované tablety
Apremilast Accord 30 mg potahované tablety
apremilast

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Apremilast Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apremilast Accord užívat
3. Jak se přípravek Apremilast Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Apremilast Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Apremilast Accord a k čemu se používá

Co je přípravek Apremilast Accord

Přípravek Apremilast Accord obsahuje léčivou látku apremilast. Ta patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 4, které pomáhají zmírňovat zánět.

K čemu se přípravek Apremilast Accord používá

Přípravek Apremilast Accord se používá k léčbě dospělých s následujícími onemocněními:

- **Aktivní psoriatická artritida** – pokud nemůžete používat jiný typ léků nazývaných „chorobu modifikující antirevmatické léky“ (DMARD) nebo jste některý z těchto léků vyzkoušel(a) a nepůsobil na Vás.
- **Středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza** – jestliže nemůžete používat jednu z následujících terapií nebo jste některou z těchto terapií vyzkoušel(a) a nepůsobila na Vás:
 - léčba světlem – léčba, při níž jsou určité oblasti kůže vystaveny ultrafialovému světlu;
 - systémová terapie – léčba, která ovlivňuje celé tělo spíše než jen jednu oblast, např. léky cyklosporin, methotrexát nebo psoralen.
- **Behčetova nemoc (BN)** – léčba vředů v ústech, které jsou u pacientů s touto nemocí častým problémem.

Přípravek Apremilast Accord se používá k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 6 let s tělesnou hmotností nejméně 20 kg s následujícími onemocněními:

- **Středně závažná až závažná ložisková psoriáza** – pokud lékař stanoví, že je pro Vás vhodná systémová léčba, např. Apremilast Accord.

Co je psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené psoriázou (lupénkou), zánětlivým onemocněním kůže.

Co je ložisková psoriáza

Psoriáza je zánětlivé onemocnění kůže, které může způsobovat červená, šupinatá, ztlustělá, svědivá a bolestivá místa na kůži a může také postihovat vlasovou pokožku a nehty.

Co je Behçetova nemoc

Behçetova nemoc je vzácný typ zánětlivého onemocnění, které postihuje různé části těla. Nejčastějším problémem jsou vředy v ústech.

Jak přípravek Apremilast Accord působí

Psoriatická artritida, psoriáza a Behçetova nemoc jsou obvykle celoživotní onemocnění a v současné době neexistuje možnost vyléčení. Přípravek Apremilast Accord působí tak, že snižuje aktivitu enzymu v lidském těle, který se nazývá „fosfodiesteráza 4“ a je zapojen do zánětlivého procesu. Snižováním aktivity tohoto enzymu může přípravek Apremilast Accord pomoci kontrolovat zánět spojený s psoriatickou artritidou, psoriázou a Behçetovou nemocí, a tak omezit známky a příznaky těchto onemocnění.

U dospělých s psoriatickou artritidou vede léčba přípravkem Apremilast Accord ke zlepšení otekklých a bolestivých kloubů a může zlepšit Vaši celkovou tělesnou funkci.

U dospělých a dětí a dospívajících s psoriázou ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností nejméně 20 kg vede léčba přípravkem Apremilast Accord ke snížení kožních ložisek psoriázy a dalších známek a příznaků onemocnění.

U dospělých s Behçetovou nemocí snižuje přípravek Apremilast Accord počet vředů v ústech, a může i zcela zabránit jejich tvorbě. Může také zmírňovat související bolest.

Bylo také prokázáno, že přípravek Apremilast Accord zlepšuje kvalitu života dospělých a dětských pacientů s psoriázou, dospělých pacientů s psoriatickou artritidou a dospělých pacientů s Behçetovou nemocí. To znamená, že dopad Vašeho zdravotního stavu na každodenní činnosti, vztahy a další faktory by měl být menší než dříve.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apremilast Accord užívat

Neužívejte přípravek Apremilast Accord

- jestliže jste alergický(á) na apremilast nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Apremilast Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Před zahájením léčby přípravkem Apremilast Accord upozorněte svého lékaře, pokud máte depresi, která se zhoršuje a vyvolává u Vás sebevražedné myšlenky.

Vy nebo osoba, která o Vás pečuje, neprodleně informujte lékaře o všech změnách chování nebo nálady, o depresivních pocitech nebo sebevražedných myšlenkách, které se mohou po užití přípravku Apremilast Accord projevit.

Těžká porucha funkce ledvin

Pokud máte těžkou poruchu funkce ledvin, budete užívat jinou dávku – viz bod 3.

Pokud máte podváhu

Pokud během užívání přípravku Apremilast Accord budete nechtěně hubnout, upozorněte na to svého lékaře.

Zažívací potíže

Pokud se u Vás vyskytne závažný průjem, pocit na zvracení nebo zvracení, sdělte to svému lékaři.

Děti a dospívající

Apremilast Accord se nedoporučuje používat u dětí, které mají středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázu a jsou mladší 6 let nebo váží méně než 20 kg, protože u těchto věkových a hmotnostních skupin nebyl studován.

Apremilast Accord se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let v jiných indikacích, protože bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Apremilast Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinné přípravky, neboť přípravek Apremilast Accord může ovlivnit způsob, jakým některé jiné léky působí. Také některé jiné léky mohou ovlivnit působení přípravku Apremilast Accord.

Především informujte svého lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat přípravek Apremilast Accord, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- rifampicin – antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy;
- fenytoin, fenobarbital a karbamazepin – léky používané k léčbě záchvatů křečí nebo epilepsie;
- třezalka tečkovaná – rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné úzkosti a deprese.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Apremilast Accord, jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

O účincích apremilastu na těhotenství je k dispozici málo informací. Během užívání tohoto léčivého přípravku je třeba se vyvarovat otěhotnění a musíte používat účinnou metodu antikoncepce.

Není známo, zda se tento lék vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Apremilast Accord se v období kojení nemá používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Apremilast Accord nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Apremilast Accord obsahuje laktózu

Přípravek Apremilast Accord obsahuje laktózu (typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Apremilast Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku Apremilast Accord se užívá

- Při prvním zahájení léčby přípravkem Apremilast Accord, dostanete „balení pro úvodní léčbu“, které obsahuje dostatečné množství tablet na celkem dva týdny léčby.
- „Balení pro úvodní léčbu“ je zřetelně označeno, aby bylo zajištěno, že užijete správnou tabletu ve správnou dobu.
- Vaše léčba bude zahájena nižší dávkou a během prvního týdne léčby bude postupně zvyšována (titrační fáze).
- „Balení pro úvodní léčbu“ rovněž obsahuje dostatečné množství tablet v doporučené dávce na další týden.
- Po dosažení doporučené dávky dostanete v předepsaných baleních pouze jednu sílu tablety.
- Fázi postupného zvyšování dávky budete muset projít vždy jen jednou, a to i v případě, že znovu zahájíte léčbu.

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Apremilast Accord pro dospělé pacienty je 30 mg dvakrát denně po dokončení fáze postupného zvyšování dávky, jak je uvedeno v následující tabulce – jedna 30mg dávka ráno a jedna 30mg dávka večer, v intervalu přibližně 12 hod, s jídlem nebo bez jídla. To představuje celkovou denní dávku 60 mg.

Den	Ranní dávka	Večerní dávka	Celková denní dávka
1. den	10 mg (růžová)	Neužívejte dávku	10 mg
2. den	10 mg (růžová)	10 mg (růžová)	20 mg
3. den	10 mg (růžová)	20 mg (hnědá)	30 mg
4. den	20 mg (hnědá)	20 mg (hnědá)	40 mg
5. den	20 mg (hnědá)	30 mg (běžová)	50 mg
6. den a dále	30 mg (běžová)	30 mg (běžová)	60 mg

Děti a dospívající ve věku od 6 let

- Dávka přípravku Apremilast Accord bude záviset na tělesné hmotnosti.

U pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg: Doporučená dávka přípravku Apremilast Accord je 20 mg dvakrát denně po dokončení fáze postupného zvyšování dávky, jak je uvedeno v tabulce níže – jedna 20mg dávka ráno a jedna 20mg dávka večer, v intervalu přibližně 12 hodin, s jídlem nebo bez jídla. To představuje celkovou denní dávku 40 mg.

Tělesná hmotnost od 20 kg do méně než 50 kg			
Den	Ranní dávka	Večerní dávka	Celková denní dávka
1. den	10 mg (růžová)	Neužívejte dávku	10 mg
2. den	10 mg (růžová)	10 mg (růžová)	20 mg
3. den	10 mg (růžová)	20 mg (hnědá)	30 mg
4. den	20 mg (hnědá)	20 mg (hnědá)	40 mg
5. den	20 mg (hnědá)	20 mg (hnědá)	40 mg
6. den a dále	20 mg (hnědá)	20 mg (hnědá)	40 mg

U pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg: Doporučená dávka přípravku Apremilast Accord je 30 mg dvakrát denně po dokončení fáze postupného zvyšování dávky (stejně jako u dávkování pro

dospělé), jak je uvedeno v tabulce níže – jedna 30mg dávka ráno a jedna 30mg dávka večer, v intervalu přibližně 12 hodin, s jídlem nebo bez jídla. To představuje celkovou denní dávku 60 mg.

Tělesná hmotnost 50 kg nebo více			
Den	Ranní dávka	Večerní dávka	Celková denní dávka
1. den	10 mg (růžová)	Neužívejte dávku	10 mg
2. den	10 mg (růžová)	10 mg (růžová)	20 mg
3. den	10 mg (růžová)	20 mg (hnědá)	30 mg
4. den	20 mg (hnědá)	20 mg (hnědá)	40 mg
5. den	20 mg (hnědá)	30 mg (běžová)	50 mg
6. den a dále	30 mg (běžová)	30 mg (běžová)	60 mg

Pacienti se závažným onemocněním ledvin

Jestliže jste dospělá osoba se závažným onemocněním ledvin, pak je doporučená dávka přípravku Apremilast Accord 30 mg **jednou denně (ranní dávka)**.

U dětí a dospívajících s těžkou poruchou funkce ledvin ve věku od 6 let je doporučená dávka přípravku Apremilast Accord 30 mg **jednou denně (ranní dávka)** u pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg a 20 mg **jednou denně (ranní dávka)** u dětí s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg.

Lékař Vám poradí, jak máte zvyšovat dávku, pokud poprvé začínáte užívat přípravek Apremilast Accord. Lékař Vám může doporučit užívat pouze ranní dávku uvedenou v tabulce výše, která se na Vás vztahuje (u dospělých nebo u dětí/dospívajících), a vynechat večerní dávku.

Jak a kdy se přípravek Apremilast Accord užívá

- Přípravek Apremilast Accord je určen k podání ústy.
- Tablety polykejte vcelku, nejlépe s vodou.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Užívejte přípravek Apremilast Accord každý den přibližně ve stejnou dobu, jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

Pokud se Váš stav po šesti měsících léčby nezlepší, sdělte to svému lékaři.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Apremilast Accord, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Apremilast Accord, než jste měl(a), sdělte to svému lékaři nebo navštivte přímo nemocnici. Vezměte s sebou obal léku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Apremilast Accord

- Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Apremilast Accord, užijte ji, jakmile si to uvědomíte. Jestliže se již blíží doba pro další dávku, vynechanou dávku neužívejte. Pokračujte další dávkou v obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Apremilast Accord

- Přípravek Apremilast Accord užívejte, dokud Vám lékař neřekne, že máte léčbu ukončit.
- Nepřestávejte přípravek Apremilast Accord užívat bez předchozí konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky – deprese a sebevražedné myšlenky

Okamžitě informujte svého lékaře o veškerých změnách chování nebo nálady, depresivních pocitech, sebevražedných myšlenkách nebo sebevražedném chování (vyskytují se ve frekvenci méně často).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem
- pocit na zvracení
- bolest hlavy
- infekce horních cest dýchacích, jako jsou nachlazení, rýma, zánět vedlejších nosních dutin

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- kašel
- bolest zad
- zvracení
- pocit únavy
- bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu
- časté stolice
- problémy se spaním (nespavost)
- porucha trávení nebo pálení žáhy
- zánět průdušek (bronchitida)
- běžné nachlazení (zánět nosohltanu)
- deprese
- migréna
- tenzní bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- vyrážka
- kopřivka
- úbytek tělesné hmotnosti
- alergická reakce
- krvácení do střev nebo žaludku
- sebevražedné myšlenky nebo chování

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce (může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, což může vést k obtížím při dýchání nebo polykání).

Jestliže je Vám 65 let či více, může u Vás být vyšší riziko komplikací závažného průjmu, pocitu na zvracení nebo zvracení. Pokud budou zažívací potíže závažné, poraďte se se svým lékařem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Apremilast Accord uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, pouzdru nebo krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s balením přípravku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Apremilast Accord obsahuje

Léčivou látkou je apremilast.

Apremilast Accord 10 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Apremilast Accord 20 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Apremilast Accord 30 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Dalšími složkami jádra tablety jsou mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.

- Potahová vrstva tablety obsahuje hypromelózu (E 464), oxid titaničitý (E 171), diacetomonoacylglycerol (E 472a), červený oxid železitý (E 172).
- Potahované tablety přípravku Apremilast Accord 20 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E 172).
- Potahované tablety přípravku Apremilast Accord 30 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Apremilast Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Apremilast Accord 10 mg je růžová bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, s vyraženým označením „A1“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 8 x 5 mm.

Přípravek Apremilast Accord 20 mg je hnědá bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, s vyraženým označením „A2“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 10 x 6 mm.

Přípravek Apremilast Accord 30 mg je béžová bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, s vyraženým označením „A3“ na jedné straně a bez označení na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 12 x 6 mm.

Velikosti balení pro úvodní léčbu

Balení pro úvodní léčbu jsou skládací pouzdra obsahující:

- 27 potahovaných tablet: 4 × 10 mg tabletu a 23 × 20 mg tabletu
- 27 potahovaných tablet: 4 × 10 mg tabletu, 4 × 20 mg tabletu a 19 × 30 mg tabletu

Balení s Apremilast Accord 20 mg tabletami

- Standardní balení na jeden měsíc obsahuje 56×20 mg potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující $56 \times 1 \times 20$ mg potahovaných

Balení s Apremilast Accord 30 mg tabletami

- Standardní balení na jeden měsíc obsahuje 56×30 mg potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující $56 \times 1 \times 30$ mg potahovaných tablet.
- Standardní tříměsíční vícečetné balení obsahuje 168×30 mg potahovaných tablet (3 balení po 56 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95 200, Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.