

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Otezla 10 mg tabletki powlekane  
Otezla 20 mg tabletki powlekane  
Otezla 30 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Otezla 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg apremilastu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 57 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Otezla 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg apremilastu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 114 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

### Otezla 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 171 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

### Otezla 10 mg tabletki powlekane

Różowa, romboidalna tabletki powlekana 10 mg o długości 8 mm z napisem „APR” wytłoczonym na jednej stronie, oraz napisem „10” wytłoczonym na drugiej stronie.

### Otezla 20 mg tabletki powlekane

Brazowa, romboidalna tabletki powlekana 20 mg o długości 10 mm z napisem „APR” wytłoczonym na jednej stronie, oraz napisem „20” wytłoczonym na drugiej stronie.

### Otezla 30 mg tabletki powlekane

Beżowa, romboidalna tabletki powlekana 30 mg o długości 12 mm z napisem „APR” wytłoczonym na jednej stronie, oraz napisem „30” wytłoczonym na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Lek Otezla podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh (patrz punkt 5.1).

#### Łuszczyca

Produkt leczniczy Otezla jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, lub leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Otezla powinno zostać rozpoczęte przez specjalistę doświadczonego w leczeniu łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka apremilastu to 30 mg w podaniu doustnym dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin (rano i wieczorem), z posiłkiem lub bez. Konieczne jest początkowe ustalenie dawki, zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej w Tabeli 1. Po początkowym ustaleniu dawki nie jest konieczne powtarzanie tej procedury.

**Tabela 1: Schemat ustalania dawki**

Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne	
rano	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Jeżeli pacjent nie przyjmie dawki, kolejna powinna zostać przyjęta tak szybko, jak jest to możliwe. Jeżeli zbiegnie się to z czasem przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować opuszczonej dawki, ale przyjmując kolejną o wyznaczonej porze.

W czasie kluczowych badań klinicznych, największą poprawę obserwowano w czasie pierwszych 24 tygodni leczenia. Jeżeli po 24 tygodniach u pacjenta nie zaobserwuje się odpowiedzi klinicznej, należy ponownie poddać ocenie stosowane leczenie. Odpowiedź pacjenta na leczenie powinna podlegać regularnej ocenie.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów należących do tej grupy (patrz punkty 4.8 oraz 5.2).

##### Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej

30 ml na minutę, zgodnie ze wzorem Cockcrofta-Gaulta) dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę. W tej grupie pacjentów, podczas początkowego ustalania dawki zaleca się podawanie apremilastu tylko w godzinach rannych wg schematu przedstawionego w Tabeli 1; dawki popołudniowe należy pominąć (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apremilastu u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Otezla przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości, z jedzeniem lub bez.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Biegunka, nudności i wymioty

W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano przypadki ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów związane ze stosowaniem apremilastu. Większość zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W niektórych przypadkach pacjenci zostali poddani hospitalizacji. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań. Jeśli u pacjenta pojawi się ciężka biegunka, nudności lub wymioty, może być konieczne przerwanie leczenia apremilastem.

#### Zaburzenia psychiczne

Stosowanie apremilastu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychicznych takich jak bezsenność i depresja. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, zarówno u pacjentów, którzy przebyli depresję, jak i u osób bez depresji w wywiadzie (patrz punkt 4.8). W przypadku pacjentów zgłaszających występowanie w przeszłości lub obecnie objawów psychicznych, lub jeśli planowane jest jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać objawy psychiczne, należy starannie ocenić ryzyko i korzyści związane z rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia apremilastem. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie zmiany zachowania lub nastroju oraz występowanie myśli samobójczych. Jeśli u pacjenta pojawiły się lub nasiliły objawy psychiczne, występują myśli samobójcze lub miały miejsce próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia apremilastem.

#### Ciężkie zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka leku Otezla powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

#### Pacjenci z niedowagą

W przypadku pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga należy regularnie monitorować masę ciała. W przypadku niewyjaśnionego i istotnego klinicznie spadku masy ciała pacjenci powinni zostać zbadani przez lekarza; należy rozważyć przerwanie leczenia.

#### Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Równoczesne podawanie silnego induktora cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), ryfampicyny, prowadziło do spadku ogólnoustrojowej ekspozycji na apremilast, co mogło prowadzić do zmniejszenia skuteczności apremilastu. W związku z tym, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina oraz dziurawiec) łącznie z apremilastem. Równoczesne podawanie apremilastu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia powierzchni pod krzywą (AUC) stężenia apremilastu oraz zmniejszenia maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) odpowiednio o około 72% oraz 43%. Ekspozycja na apremilast jest zmniejszona podczas równoczesnego podawania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna), co może prowadzić do osłabienia odpowiedzi klinicznej.

W badaniach klinicznych apremilast podawano równoległe do leczenia miejscowego (włączając w to kortykosteroidy, szampon ze smołą pogazową oraz preparaty do stosowania na skórze głowy zawierające kwas salicylowy) oraz fototerapii z wykorzystaniem światła UV-B.

Nie stwierdzono istotnej interakcji pomiędzy ketokonazolem a apremilastem. Apremilast może być podawany z silnym inhibitorem CYP3A4, takim jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnej interakcji pomiędzy apremilastem a metotreksatem u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów. Apremilast może być podawany z metotreksatem.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznej pomiędzy apremilastem a doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i norgestimat. Apremilast może być podawany z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.

#### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania apremilastu u kobiet w okresie ciąży.

Apremilast jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Stosowanie apremilastu w okresie ciąży prowadziło do utraty zarodka/ płodu u myszy i małp, obniżenia masy płodu oraz opóźnienia kostnienia u myszy po podaniu w dawkach większych niż największe zalecane do stosowania u ludzi. Nie obserwowano takiego działania u zwierząt przy ekspozycji 1,3 razy wyższej niż ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

## Karmienie piersią

Apremilast został wykryty w mleku karmiących myszy (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy apremilast lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią, i w związku z tym apremilast nie powinien być stosowany w czasie karmienia piersią.

## Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. W badaniach na myszach nie obserwowano wpływu na płodność u samców przy ekspozycji trzykrotnie przekraczającej ekspozycję po podaniu dawek leczniczych, a u samic przy ekspozycji na poziomie ekspozycji po podaniu dawek leczniczych. Wyniki badań przedklinicznych w zakresie wpływu na płodność przedstawiono w punkcie 5.3.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Apremilast nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane ze stosowaniem apremilastu to zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Objawy te mają w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. 0,3% przypadków biegunki oraz 0,3% przypadków nudności miało ciężki przebieg. Opisane objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego występują z reguły w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia i zazwyczaj ustępują w ciągu 4 tygodni. Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Objawy te w większości mają charakter łagodny lub umiarkowany.

Objawy niepożądane, które najczęściej prowadzą do przerwania leczenia podczas pierwszych 16 tygodni leczenia to biegunka (1,7%) oraz nudności (1,5%) (częstotliwość oparta jest na badaniach klinicznych III fazy).

Nadwrażliwość obserwowana jest niezbyt często (patrz punkt 4.3).

#### Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Objawy niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych apremilastem zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Dla każdego z układów lub narządów objawy niepożądane ułożone zostały w kolejności odpowiadającej zmniejszającej się ciężkości.

Objawy niepożądane określono w oparciu o dane uzyskane w czasie badań klinicznych apremilastu oraz o doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania objawów niepożądanych odpowiada częstości zgłaszanej w grupie otrzymującej apremilast w czterech badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (n = 1 945) lub w dwóch badaniach fazy III przeprowadzonych u pacjentów z łuszczycą (n=1184) (w tabeli 2 przedstawiono najwyższą wartość z obu grup).

Częstość została zdefiniowana jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2. Sumaryczne zestawienie objawów niepożądanych występujących u pacjentów leczonych w kierunku luszczycowego zapalenia stawów i (lub) łuszczycy**

Układy i narządy	Częstość	Objaw niepożądany
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie oskrzeli
		Zakażenia górnych dróg oddechowych
		Zapalenia w obrębie nosogardzieli*
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt*
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność Depresja
	Niezbyt często	Myśli i zachowania samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Migrena*
		Napięciowy ból głowy*
		Ból głowy*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka*
		Nudności*
	Często	Wymioty*
		Niestrawność
		Przyspieszone ruchy robaczkowe jelit
		Ból w górnej części brzucha*
	Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy
Krwotok z przewodu pokarmowego		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka Pokrzywka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców *
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Obniżona masa ciała

\*Przynajmniej jeden z tych objawów by zgłaszany, jako ciężki

### Opis wybranych objawów niepożądanych

#### Zaburzenia psychiczne

W badaniach klinicznych i doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano niezbyt częste przypadki myśli i zachowań samobójczych, natomiast dokonane samobójstwa zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie myśli samobójcze (patrz punkt 4.4).

### Obniżona masa ciała

Masa ciała pacjentów w czasie badań klinicznych była sprawdzana rutynowo. Średnie zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych 52 tygodnie wyniosło 1,99 kg. U 14,3% pacjentów obserwowano zmniejszenie masy ciała o 5-10%, podczas gdy w przypadku 5,7% pacjentów leczonych apremilastem obserwowano spadek masy ciała o więcej niż 10%. W przypadku 0,1% pacjentów leczonych apremilastem konieczne było przerwanie leczenia z powodu spadku masy ciała.

Należy zapoznać się z dodatkowymi ostrzeżeniami w punkcie 4.4 w odniesieniu do pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Osoby w podeszłym wieku

Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) mogą być narażeni na wyższe ryzyko powikłań w postaci ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania apremilastu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub łuszczycą oraz zaburzeniami czynności wątroby.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy profil bezpieczeństwa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek był porównywalny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania apremilastu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub łuszczycą oraz umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przeprowadzono badania apremilastum na zdrowych osobach przy zastosowaniu maksymalnej całkowitej dobowej dawki 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) podawanej przez 4,5 doby, nie obserwując toksyczności ograniczającej dawkowanie. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku oznak i objawów niepożądanych oraz rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego. W przypadku przedawkowania zaleca się wdrożenie leczenia objawowego oraz podtrzymującego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA32

#### Mechanizm działania

Apremilast, doustny małocząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekazników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest



fosfodiesterazą cyklicznego adenozybonofosforanu (cAMP) i gówną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Te przekaźniki pro- i przeciwzapalne pełnią również rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów apremilast znacząco, ale nie całkowicie, obniżał stężenie IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 oraz TNF- $\alpha$  w osoczu. Po 40 tygodniach leczenia apremilastem obserwowano zmniejszenie stężenia IL-17 oraz IL-23, oraz zwiększenie stężenia IL-10 w osoczu. W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą podawanie apremilastu prowadziło do zmniejszenia grubości zmian skórnych, infiltracji komórek zapalnych oraz ekspresji genów prozapalnych, włączając w to geny indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 oraz IL-8.

Apremilast podawany w dawce 50 mg dwa razy na dobę nie prowadził do wydłużenia odstępu QT u zdrowych osób.

#### Badania kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa

##### Łuszczycowe zapalenie stawów

Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność apremilastu zostały poddane ocenie w 3 wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3). Wszystkie badania były zaprojektowane podobnie i przeprowadzone z udziałem dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów ( $\geq 3$  spuchnięte stawy oraz  $\geq 3$  tkliwe stawy), pomimo wcześniejszego leczenia małowcząsteczkowymi lub biologicznymi LMPCh. Grupa 1 493 pacjentów została poddana randomizacji i pacjentom z każdej z powstałych podgrup podawano placebo, apremilast w dawce 20 mg lub apremilast w dawce 30 mg doustnie dwa razy na dobę.

U pacjentów włączonych do badań rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów trwające przynajmniej 6 miesięcy. W badaniu PALACE 3 wymagane było również występowanie przynajmniej jednej zmiany skórnej (o średnicy przynajmniej 2 cm). Apremilast był stosowany w monoterapii (34,8%) lub w połączeniu ze stałymi dawkami małowcząsteczkowych LMPCh (65,2%). Pacjenci otrzymujący apremilast w połączeniu z metotreksatem (MTX,  $\leq 25$  mg/tydzień, 54,5%), sulfasalazyną (SSZ,  $\leq 2$  g/dobę, 9,0%) lub leflunomidem (LEF;  $\leq 20$  mg/dobę, 7,4%). Niedozwolone było równoczesne podawanie produktu z biologicznymi LMPCh, włączając w to inhibitory TNF. Pacjenci z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów zostali włączeni do opisanych trzech badań, włączając w to pacjentów z symetrycznym zapaleniem stawów (62,0%), pacjentów z niesymetrycznym zapaleniem kilku stawów (26,9%), pacjentów z zapaleniem stawu międzypaliczkowego dalszego (6,2%), pacjentów z okaleczającym zapaleniem stawów (2,7%) oraz pacjentów z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa (2,1%). Włączeni do badania zostali pacjenci, u których uprzednio stwierdzono entezopatię (63%) lub zapalenie stawów palców (42%) zostali. Łącznie 76,4% pacjentów było uprzednio leczonych z wykorzystaniem wyłącznie małowcząsteczkowych LMPCh, natomiast 22,4% pacjentów było uprzednio leczonych biologicznymi LMPCh, włączając w to 7,8% pacjentów, u których wcześniejsze leczenie biologicznymi LMPCh skończyło się niepowodzeniem. Mediana czasu trwania łuszczycowego zapalenia stawów wynosiła 5 lat.

Zgodnie z planem badania, pacjenci u których tkliwość i opuchlizna stawów nie zmniejszyła się o co najmniej 20% w 16 tygodniu, uznawani byli za pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna. Grupa przyjmująca placebo uznana została za grupę pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna i została poddana zaślepionej randomizacji w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej apremilast w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. W tygodniu 24 wszyscy pacjenci otrzymujący do tego momentu placebo zaczęli otrzymywać apremilast w dawce 20 lub 30 mg dwa razy na dobę. Po 52 tygodniach leczenia pacjenci mogli dalej otrzymywać apremilast w dawce 20 mg lub 30 mg w ramach

długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania będącego przedłużeniem badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat (260 tygodni).

Celem pierwszorzędowym był odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wystąpiła poprawa stanu zdrowia, o co najmniej 20% wg American College of Rheumatology (ACR 20).

Leczenie apremilastem skutkowało w tygodniu 16 znacząca poprawą w zakresie objawów i oznak łuszczycowego zapalenia stawów na poziomie ACR 20, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 (odpowiedzi na leczenie w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, oraz w zbiorczych danych z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3), dla apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę zostały pokazane w Tabeli 3. Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 24 tygodnia.

W przypadku pacjentów, którzy już na początku zostali przydzieleni do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, w oparciu o zbiorcze dane z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 52 tygodnia (Rycina 1).

**Tabela 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie spełniającą kryteria ACR w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 oraz w zbiorczych danych z tych badań w 16 tygodniu**

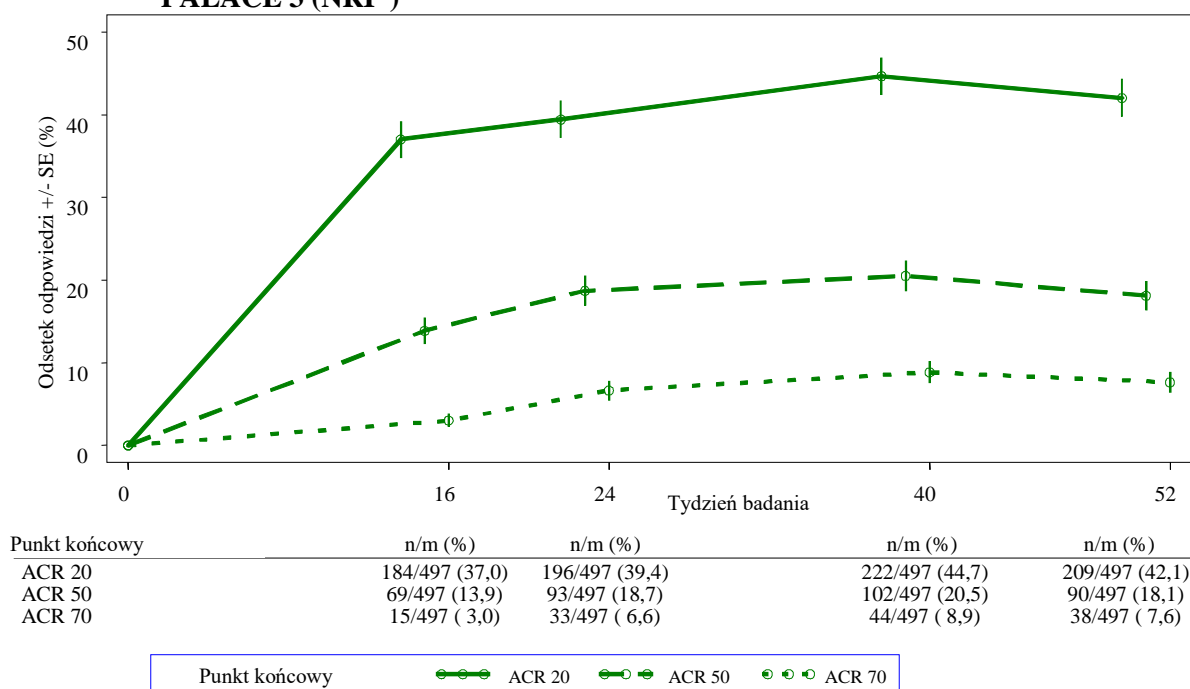
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>DANE ZBIORCZE</u>	
	<u>Placebo +/- LMPCh</u>	<u>Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh</u>	<u>Placebo +/- LMPCh</u>	<u>Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh</u>	<u>Placebo +/- LMPCh</u>	<u>Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh</u>	<u>Placebo +/- LMPCh</u>	<u>Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh</u>
<b>N<sup>a</sup></b>	<b>N=168</b>	<b>N=168</b>	<b>N=159</b>	<b>N=162</b>	<b>N=169</b>	<b>N=167</b>	<b>N=496</b>	<b>N=497</b>
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>Tydzień 16</b>	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
<b>ACR 50</b>								
<b>Tydzień 16</b>	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
<b>ACR 70</b>								
<b>Tydzień 16</b>	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\*p ≤ 0,01 grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo

\*\*p ≤ 0,001 grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo

<sup>a</sup>N oznacza liczbę pacjentów randomizowanych i leczonych

**Rycina 1 Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną na poziomie ACR 20/50/70 w 52 tygodniu w zbiorczej analizie danych z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Brak danych dotyczących odpowiedzi. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed punktem czasowym oraz pacjenci, w przypadku których dostępne dane były niewystarczające dla określenia poziomu odpowiedzi w punkcie czasowym, byli traktowani jak pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna.

Spośród 497 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 375 (75%) pacjentów kontynuowało leczenie w 52 tygodniu. W grupie tej odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 wynosił w 52 tygodniu odpowiednio 57%, 25% oraz 11%. Spośród 497 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 375 (75%) pacjentów zostało włączonych do długoterminowych badań przedłużonych, a spośród nich 221 (59%) pacjentów kontynuowało leczenie w 260 tygodniu. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR w długoterminowych, prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych utrzymywała się przez okres do 5 lat.

Odpowiedź kliniczna obserwowana u pacjentów należących do grupy leczonej apremilastem w przypadku równoczesnego podawania LMPCh (włączając w to MTX), była podobna do obserwowanej podczas monoterapii.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20, był wyższy w 16 tygodniu w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej LMPCh lub leki biologiczne, niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Podobna odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR wystąpiła w przypadku pacjentów z różnymi typami łuszcycowego zapalenia stawów, włączając w to pacjentów z zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP). Liczba pacjentów z okaleczającym zapaleniem stawów oraz dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa była zbyt niska, aby pozwolić na wiarygodną ocenę.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, w 16 tygodniu obserwowano poprawę w Skali Aktywności Choroby (DAS) 28, mierzonej poprzez poziom białka C-reaktywnego (CRP) oraz zwiększenie odsetka pacjentów którzy spełnili zmodyfikowane kryteria odpowiedzi łuszcycowego zapalenia stawów (wskaźnik PsARC), w przypadku pacjentów z grupy leczonej apremilastem, w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej placebo (nominalne wartości p wynosiły odpowiednio  $p \leq 0,0004$  i  $p \leq 0,0017$ ). Poprawa wyniku DAS28(CRP) utrzymała się do 24 tygodnia. Poprawa

wyniku DAS28(CRP) i poprawa wskaźnika PsARC utrzymały się do 52 tygodnia u pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

Poprawę parametrów aktywności obwodowej, typowych dla łuszczycowego zapalenia stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, palce ze stanem zapalnym oraz zapalenie przyczepów ścięgnistych) oraz poprawę zmian skórnych związanych z łuszczycą, obserwowano w 16 i 24 tygodniu u pacjentów należących do grupy przyjmującej apremilast. Opisana poprawa utrzymała się do 52 tygodnia u pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

W prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych odpowiedź kliniczna w zakresie tych samych parametrów aktywności obwodowej i zmian skórnych związanych z łuszczycą utrzymywała się przez czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat.

### Funkcje fizyczne oraz jakość życia zależna od stanu zdrowia

U pacjentów leczonych apremilastem wykazano znaczącą poprawę funkcji fizycznych, zgodnie ze zmianą od wartości początkowej wartości współczynnika niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia (ang. HAQ-DI - *health assessment questionnaire*), w porównaniu do placebo w 16 tygodniu w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 oraz w danych zebranych. Poprawa wyniku HAQ-DI utrzymała się do 24 tygodnia.

W przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, zmiana wartości HAQ-DI w 52 tygodniu w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,333, zgodnie ze zbiorczym wynikiem otwartej fazy badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 wykazano w 16 i 24 tygodniu znaczącą poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia u pacjentów leczonych apremilastem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, zgodnie z analizą zmiany funkcjonowania fizycznego (PF) zgodnie z Kwestionariuszem Oceny Jakości Życia, wersja 2 (SF-36v2), oraz oceną uzyskaną w Kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Osób Przewlekle Chorych (ang. FACIT-F - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*). Poprawa w wyniku FACIT-F utrzymała się do 52 tygodnia w przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

W prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych poprawa funkcji fizycznych ocenionych za pomocą HAQ-DI i aspektu PF w kwestionariuszu SF36v2 oraz wyniku FACIT-F utrzymywała się przez czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat.

### *Łuszczycyca*

Bezpieczeństwo i skuteczność apremilastu zostały poddane ocenie w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania ESTEEM 1 oraz ESTEEM 2), w których wzięło udział w łącznie 1257 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycyca plackowatą, u których powierzchnia ciała dotknięta zmianami stanowiła  $\geq 10\%$ , wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych (ang. PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*) wynosił  $\geq 12$ , wskaźnik statycznej Ogólnej Oceny przez Lekarza (ang. sPGA - *static Physician Global Assessment*) wynosił  $\geq 3$  (umiarkowana lub ciężka) oraz którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Do 32 tygodnia badania te miały podobny schemat. W przypadku obu badań pacjenci zostali przydzieleni przez randomizację w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub placebo przez 16 tygodni (faza kontrolowana z wykorzystaniem placebo). W tygodniach 16-32 wszyscy pacjenci otrzymywali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (faza podtrzymująca). Podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia (tygodnie 32-52), pacjenci początkowo przydzieleni do grupy przyjmującej apremilast, u których nastąpiła przynajmniej 75% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) lub 50% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) w 32 tygodniu byli ponownie randomizowani do grupy przyjmującej

placebo lub do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy w tej fazie zostali przydzieleni przez randomizację do grupy przyjmującej placebo i u których odpowiedź zmniejszyła się poniżej poziomu PASI-75 (ESTEEM 1) lub zmniejszyła się poniżej poziomu 50% wartość poprawy wskaźnika PASI w odniesieniu do wartości początkowej w 32 tygodniu (ESTEEM 2) byli ponownie leczeni apremilastem w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, u których nie wystąpiła poprawa mierzona współczynnikiem PASI do 32 tygodnia lub pacjenci, którzy początkowo byli randomizowani do grupy otrzymującej placebo kontynuowali przyjmowanie apremilastu do 52 tygodnia. W ramach badania dozwolone było miejscowe stosowanie na twarzy, pachach oraz pachwinach kortykosteroidów o niskiej mocy, szamponów ze smołą pogazową i/lub preparatów do stosowania na skórze głowy zawierających kwas salicylowy. Ponadto, pacjenci, którzy w 32 tygodniu nie osiągnęli poprawy na poziomie PASI-75 w badaniu ESTEEM 1 lub na poziomie PASI-50 w badaniu ESTEEM 2, mogli stosować miejscowe leki przeciwko łuszczycy i (lub) fototerapię równoległe do apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Po 52 tygodniach leczenia pacjenci mogli dalej otrzymywać apremilast w dawce 30 mg w ramach długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania będącego przedłużeniem badań ESTEEM 1 i ESTEEM 2 przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat (260 tygodni).

W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wystąpiła odpowiedź kliniczna na poziomie PASI-75. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wskaźnik sPGA miała wartość czysty (0) lub prawie czysty (1).

Średni współczynnik PASI na początku wynosił 19,07 (mediana 16,80), natomiast odsetek pacjentów ze wskaźnikiem sPGA równym 3 (umiarkowane) oraz 4 (ciężkie) wynosił na początku odpowiednio 70,0% oraz 29,8%, ze średnią powierzchnia ciała dotknięta zmianami na początku na poziomie 25,19% (mediana 21,0%). Około 30% wszystkich pacjentów poddało się wcześniej fototerapii, natomiast 54% otrzymywało wcześniej konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe i (lub) biologiczne łuszczycy (włączając w to nieodpowiadających na leczenie), z czego 37% otrzymywało wcześniej konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe, natomiast 30% poddało się leczeniu biologicznemu. Około jedna trzecia pacjentów nie otrzymała wcześniej fototerapii ani konwencjonalnego czy biologicznego leczenia systemowego. U 18% wszystkich pacjentów stwierdzono łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-50, -75 oraz -90, a wskaźnik sPGA miał wartość czysty (0) lub prawie czysty (1), zostały zaprezentowane w poniższej Tabeli 4. Leczenie apremilastem prowadziło do znaczącej poprawy przy umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo, jak wykazano poprzez odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu poprawa kliniczna była na poziomie PASI-75. W 16 tygodniu określono również odpowiedź mierzoną wskaźnikiem sPGA, oraz odpowiedź na poziomie PASI-50 i PASI-90. Ponadto, dla apremilastu wykazano korzyści z leczenia w wielu postaciach łuszczycy, włączając w to świąd, chorobę paznokci, objawy w rejonie owłosionej skóry głowy oraz wskaźniki jakości życia.

**Tabela 4. Odpowiedź kliniczna w 16 tygodniu w badaniach ESTEEM 1 oraz ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> (ang. Full Analysis Set) LOCF<sup>b</sup> (ang. Last Observation Carried Forward))**

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę*</b>	<b>Placebo</b>	<b>Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę*</b>
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>Wskaźnik sPGA<sup>d</sup> czysty lub prawie czysty, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobe*</b>	<b>Placebo</b>	<b>Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobe*</b>
<b>Procentowa zmiana średniej powierzchnia ciała dotkniętej zmianami<sup>e</sup> (%), średnia ± SD</b>	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Zmiana świądu VAS<sup>f</sup> (mm), średnia ± SD</b>	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ±35,46
<b>Zmiana DLQI<sup>g</sup> (ang. Dermatology Life Quality Index), średnia± SD</b>	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Zmiana SF-36 MCS<sup>h</sup>, średnia ± SD</b>	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ±10,498	2,58 ± 10,129

\* p< 0,0001 grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo, poza wartością PASI 90 oraz zmianą SF-36 MCS w badaniu ESTEEM 2, gdzie wartości wyniosły odpowiednio p=0,0042 i p=0,0078.

<sup>a</sup> FAS = pełny zestaw analiz

<sup>b</sup> LOCF= przeniesienie poprzedniej obserwacji do kolejnego punktu

<sup>c</sup> PASI = wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczykowych zmian skórnych

<sup>d</sup> sPGA = statyczna Ogólna Ocena przez Lekarza

<sup>e</sup> BSA = powierzchnia ciała

<sup>f</sup> VAS = wizualna skala analogowa; 0 = najlepiej, 100 = najgorzej

<sup>g</sup> DLQI = Wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI); 0 = najlepiej, 30 = najgorzej

<sup>h</sup> SF-36 MCS = skrócony kwestionariusz efektu medycznego, 36-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia, podsumowanie elementu dotyczącego zdrowia psychicznego

Korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania apremilastu została wykazana w wielu podgrupach, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych parametrów demograficznych oraz charakterystyki klinicznej schorzenia (w tym czas trwania łuszczycy oraz pacjentów, u których stwierdzono łuszczykowe zapalenie stawów w wywiadzie). Korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania apremilastu wykazano również niezależnie od tego, czy pacjent uprzednio był leczony w kierunku łuszczycy i niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Podobny odsetek odpowiedzi stwierdzono we wszystkich kategoriach wagowych.

Odpowiedź na apremilast w porównaniu do placebo była szybka, ze znaczną poprawą w zakresie objawów i oznak łuszczycy, włączając w to wskaźnik PASI, dyskomfort/ból skóry oraz świąd w 2 tygodniu. Ogólnie, odpowiedź mierzona za pomocą wskaźnika PASI została osiągnięta w 16 tygodniu i utrzymana do 32 tygodnia.

W obu badaniach, średnia procentowa zmiana wskaźnika PASI w porównaniu do stanu początkowego była niezmienna podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia w przypadku pacjentów ponownie randomizowanych w 32 tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (Tabela 5).

**Tabela 5. Utrzymanie się efektów działania wśród pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w tygodniu 0 oraz ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w tygodniach od 32 do 52**

	<u>Punkt czasowy</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Pacjenci, u których w 32 tygodniu wystąpiła poprawa na poziomie PASI-75</u>	<u>Pacjenci, u których w 32 tygodniu wystąpiła poprawa na poziomie PASI-50</u>
<b>Procentowa zmiana wskaźnika PASI w stosunku do stanu początkowego, średnia (%) ± SD<sup>a</sup></b>	Tydzień 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Tydzień 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Tydzień 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Zmiana DLQI w stosunku do stanu początkowego, średnia ± SD<sup>a</sup></b>	Tydzień 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Tydzień 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Tydzień 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Odsetek pacjentów z Ogólną Oceną Łuszczycy Owłosionej Skóry Głowy przez Lekarza (wskaźnik ScPGA) równą 0 lub 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	Tydzień 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Tydzień 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Tydzień 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> łącznie z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy otrzymującymi apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu z wartością początkową i późniejszą w tygodniu podlegającemu ocenie.

<sup>b</sup> wartość liczby N jest zależna od liczby pacjentów z umiarkowanymi lub cięższymi objawami w rejonie owłosionej skóry głowy w punkcie początkowym, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu. Pacjenci, w przypadku których dane były niepełne, sklasyfikowani zostali jako pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź.

W badaniu ESTEEM 1 u około 61% pacjentów ponownie randomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w 32 tygodniu, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75. U 11,7% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej PASI-75 i którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32 tygodniu podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75. Mediana czasu do utraty odpowiedzi na poziomie PASI-75 u pacjentów ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo wynosiła 5,1 tygodnia.

W badaniu ESTEEM 2 u około 80,3% pacjentów ponownie randomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w 32 tygodniu, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-50. U 24,2% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej PASI-50, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32 tygodniu podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-50. Mediana czasu do utraty odpowiedzi na poziomie PASI-50 u pacjentów ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo wynosiła 12,4 tygodnia.

Po randomizowanym odstawieniu leczenia w 32 tygodniu, u około 70% pacjentów w badaniu ESTEEM 1 oraz 65,6% pacjentów w badaniu ESTEEM 2 doszło do ponownego uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI-75 (ESTEEM 1) lub PASI-50 (ESTEEM 2) po ponownym

rozpoczęciu leczenia apremilastem. W związku ze schematem badania, czas ponownego leczenia był zmienny i mieścił się w zakresie od 2,6 do 22,1 tygodni.

W badaniu ESTEEM 1, pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej apremilast na początku badania, u których nie wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75 w 32 tygodniu, mogli równocześnie stosować leczenie miejscowe i (lub) fototerapię UVB w tygodniach od 32 do 52. U 12% spośród tych pacjentów w 52 tygodniu stwierdzono odpowiedź na leczenie na poziomie PASI-75 podczas leczenia apremilastem łącznie z leczeniem miejscowym i (lub) fototerapią.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczyca paznokci (zmniejszenie) w 16 tygodniu, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, mierzona jako średnia zmiana procentowa Wskaźnika Ciężkości Przebiegu Łuszczyca Paznokci (ang. NAPSI - *Nail Psoriasis Severity Index*) od wartości początkowej, obserwowano u pacjentów otrzymujących apremilast (odpowiednio  $p < 0,0001$  i  $p = 0,0052$ ). Dalszą poprawą w zakresie łuszczyca paznokci obserwowano w 32 tygodniu u pacjentów w dalszym ciągu leczonych apremilastem.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczyca owłosionej skóry głowy o ciężkości przynajmniej umiarkowanej ( $\geq 3$ ), mierzona jako odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wskaźnik ogólnej oceny łuszczyca owłosionej skóry głowy przez lekarza (wskaźnik ScPGA) był na poziomie czysty (0) lub minimalny (1), obserwowano u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (dla obu badań  $p < 0,0001$ ). Poprawa utrzymywała się generalnie u pacjentów, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej apremilast w tygodniach od 32 do 52 (Tabela 5).

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2, została stwierdzona znacząca poprawa jakości życia mierzona Wskaźnikiem Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI) oraz SF-36v2MCS u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (Tabela 4). Poprawa DLQI utrzymywała się do 52 tygodnia u pacjentów ponownie randomizowanych w 32 tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (Tabela 5). Ponadto, w badaniu ESTEEM 1 stwierdzono znaczącą poprawę wskaźnika Kwestionariusza Ograniczeń Zawodowych (ang. WLQ-25 - *Work Limitations Questionnaire*) u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Spośród 832 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 443 pacjentów (53%) zostało włączonych do prowadzonych metodą otwartej próby badań będących przedłużeniem ESTEEM 1 i ESTEEM 2, a spośród nich 115 pacjentów (26%) kontynuowało leczenie w 260 tygodniu. U pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie apremilastu w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu będącym przedłużeniem badań ESTEEM 1 i ESTEEM 2, zasadniczo utrzymywała się poprawa w zakresie wskaźnika PASI, powierzchni ciała dotkniętej zmianami, świądu, zmian w obrębie paznokci i jakości życia przez okres do 5 lat.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą oceniano przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat. Długoterminowe doświadczenie w prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych apremilastu było ogółem porównywalne do badań 52-tygodniowych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Apremilast jest dobrze wchłaniany, z całkowitą biodostępnością po podaniu doustnym na poziomie 73%, z maksymalnym stężeniem w osoczu ( $C_{max}$ ) występującym po czasie  $t_{max}$  (mediana) około 2,5 godziny. Farmakokinetyka apremilastu jest liniowa, z zależnym od dawki, proporcjonalnym zwiększaniem ekspozycji ogólnoustrojowej po dawkach w zakresie 10 do 100 mg na dobę. Akumulacja jest minimalna, jeżeli apremilast podawany jest raz na dobę, i wynosi około 53% u zdrowych osób, a u pacjentów z łuszczycą, podczas podawania dwa razy na dobę 68%.



Równoczesne podawanie produktu z jedzeniem nie zmienia biodostępności, w związku z czym apremilast może być podawany z jedzeniem lub bez.

### Dystrybucja

Okolo 68% apremilastu w ludzkim osoczu jest związana z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji ( $V_d$ ) wynosi 87 l, co wskazuje na dystrybucję leku poza naczynia.

### Metabolizm

Apremilast jest ekstensywnie metabolizowany na drogach zależnych jak również niezależnych od cytochromu P450, włączając w to utlenianie, hydrolizę oraz koniugację, co sugeruje, że zahamowanie pojedynczego szlaku eliminacji nie będzie prowadziło do znaczącej interakcji pomiędzy lekami. Metabolizm apremilastu przez utlenienie jest w pierwszej kolejności prowadzony przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP1A2 oraz CYP2A6. Po podaniu doustnym w krążeniu apremilast jest głównym komponentem. Apremilast podlega ekstensywnemu metabolizmowi, a w moczu i w kale znajduje się, odpowiednio, tylko 3% i 7% substancji czynnej. Głównym powstającym nieaktywnym metabolitem jest koniugat glukuronidowy *O*-demetylowanego apremilastu (M12). W związku z faktem, że apremilast jest substratem dla CYP3A4, ekspozycja na apremilast jest obniżona podczas równoczesnego podawania z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4.

W warunkach *in vitro*, apremilast nie hamuje ani nie indukuje enzymów należących do grupy cytochromu P450. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby równoczesne podawanie apremilastu z substratami cytochromami P450 wpływało na klirens i ekspozycję na substancje czynne, które są metabolizowane przez cytochromy P450.

W warunkach *in vitro*, apremilast jest substratem i słabym inhibitorem glikoproteiny P ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ). Jednakże, nie oczekuje się wystąpienia istotnych interakcji pomiędzy lekami mediowanych przez glikoproteinę P.

W warunkach *in vitro*, apremilast ma słaby lub żaden wpływ hamujący ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) na transportery anionów organicznych (ang. OAT - *Organic Anion Transporter*) 1 oraz OAT3, transporter kationów organicznych (ang. OCT - *Organic Cation Transporter*) 2, polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. OAPT - *Organic Anion Transporting Polypeptide*) 1B1 oraz OATP1B3 lub białko oporności raka piersi (ang. BRCP – *Breast Cancer Resistance Protein*), i nie jest substratem dla tych transporterów. W związku z tym nieprawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji między lekami, podczas równoczesnego podawania apremilastu z lekami, które są substratami lub inhibitorami dla tych transporterów.

### Eliminacja

Klirens apremilastu z osocza wynosi średnio około 10 l/h u zdrowych osób, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Po podaniu doustnym znakowanego radioizotopami apremilastu, odpowiednio około 58% i 39% radioaktywności wykryto w moczu i w kale. Około 3% i 7% radioaktywności, odpowiednio w moczu i w kale pochodziło od apremilastu.

### Osoby w podeszłym wieku

Badania dotyczące apremilastu przeprowadzono u osób młodych oraz osób w podeszłym wieku. Ekspozycja na apremilast w przypadku osób w podeszłym wieku (65 do 85 lat) była o około 13% wyższa, zgodnie z wartością pola pod krzywą AUC oraz o około 6% wyższa, zgodnie ze stężeniem  $C_{max}$ , niż u młodszych pacjentów (18 do 55 lat). Istnieją tylko ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące farmakokinetyki u osób w wieku powyżej 75 lat. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

### Zaburzenie czynności nerek

Nie ma istotnej różnicy w farmakokinetyce apremilastu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz dobranymi osobami zdrowymi (N=8 dla każdej z grup). Wyniki te wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub klirens kreatyniny < 30 ml/min). W przypadku 8 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, którzy otrzymali apremilast w pojedynczej dawce 30 mg, wartość AUC oraz C<sub>max</sub> dla apremilastu wzrosła odpowiednio o 89% oraz 42%.

### Zaburzenie czynności wątroby

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę apremilastu oraz jego głównego metabolitu M12. Nie jest konieczne dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie ma dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

### Płodność oraz wczesny rozwój embrionalny

W badaniu na samcach myszy dotyczącym płodności, apremilast podawany w dawkach doustnych 1, 10, 25 oraz 50 mg/kg/dobę nie miał wpływu na płodność samców; dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność samców była wyższa niż 50 mg/kg/dobę, przekraczając 3-krotnie ekspozycję kliniczną.

W łączonym badaniu dotyczącym wpływu na płodność samic myszy oraz toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego z zastosowaniem dawek doustnych 10, 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę, obserwowano wydłużenie fazy płodności oraz wydłużony czas krycia po dawce 20 mg/kg/dobę i wyższych; niezależnie od tego, wszystkie samice myszy zostały pokryte, a leczenie nie miało wpływu na odsetek zwierząt w ciąży. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność samic wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa ekspozycji klinicznej.

### Rozwój embrionalny i płodowy

W łączonym badaniu dotyczącym wpływu na płodność samic myszy oraz toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego z zastosowaniem dawek doustnych 10, 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę, całkowita i (lub) względna waga serc matek zwiększyła się po dawkach 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę. Obserwowano zwiększoną liczbę wczesnych resorpcji oraz zmniejszoną liczbę skostniałych skoków przy dawkach 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę. Zmniejszona waga płodów i opóźnione kostnienie kości potylicznej górnej były obserwowane po dawkach 40 oraz 80 mg/kg/dobę. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na matkę i rozwój wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa 1,3-krotnej ekspozycji klinicznej.

W badaniu dotyczącym toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego małą podanie dawek doustnych 20, 50, 200 oraz 1000 mg/kg/dobę prowadziło do zależnego od dawki wzrostu liczby straconych płodów (poronień) po dawce 50 mg/kg/dobę i wyższych; nie obserwowano wpływu badanego produktu na poronienia po dawce 20 mg/kg/dobę (1,4-krotność ekspozycji klinicznej).

### Rozwój pre- i postnatalny

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego apremilast podawany był doustnie ciężarnym samicom myszy w dawkach 10, 80 oraz 300 mg/kg/dobę od 6 dnia od rozpoczęcia ciąży do 20 dnia

laktacji. Po dawce 300 mg/kg/dobę obserwowano zmniejszenie masy ciała matki i spowolniony wzrost masy ciała oraz jeden przypadek śmierci zwierzęcia, związanej z trudnościami w czasie porodu. Fizyczne objawy toksyczności dla matki związanej z porodem obserwowano również u jednej myszy po dawce 80 mg/kg/dobę oraz u jednej myszy po dawce 300 mg/kg/dobę. Po dawkach  $\geq 80$  mg/kg/dobę ( $\geq 4,0$ -krotność ekspozycji klinicznej) obserwowano zwiększoną liczbę zgonów w okresie peri- i postnatalnym oraz obniżoną masę ciała osesków w czasie pierwszego tygodnia laktacji. Nie obserwowano związanej z podawaniem apremilastu zmiany czasu trwania ciąży, liczby ciążarnych myszy pod koniec okresu krycia, liczby myszy, które urodziły potomstwo lub innego wpływu na rozwój u osesków po dniu 7 w okresie postnatalnym. Prawdopodobnie wpływ na rozwój osesków obserwowany w pierwszym tygodniu okresu postnatalnego był związany ze związaną ze stosowaniem apremilastu toksycznością dla osesków (zmniejszona masa ciała oraz żywotność) i (lub) brakiem opieki matczynej (częściej stwierdzano brak mleka w żołądku osesków). Wszystkie efekty związane z wpływem na rozwój obserwowano podczas pierwszego tygodnia okresu postnatalnego; nie obserwowano działań związanych z podawaniem apremilastu podczas pozostałego okresu przed i po odstawieniu od piersi matki, włączając w to dojrzewanie seksualne, zachowanie, krycie, płodność oraz parametry macicy. Dawka, po której nie obserwowano toksyczności dla matki oraz pokolenie F1 wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa 1,3-krotności ekspozycji klinicznej.

#### Badanie dotyczące rakotwórczości

Badania dotyczące rakotwórczości u myszy i szczurów wykazały brak rakotwórczości związanej z leczeniem apremilastem.

#### Badania dotyczące genotoksyczności

Apremilast nie jest genotoksyczny. Apremilast nie indukował powstawania mutacji w teście Ames, ani aberracji chromosomowych w hodowanych ludzkich limfocytach obwodowych przy aktywacji metabolicznej i bez niej. Apremilast nie miał działania klastogennego w teście mikrojąder *in vivo* u myszy po dawkach do 2000 mg/kg/dobę.

#### Inne badania

Nie ma dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tabletki 20 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletki 30 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172) oraz żelaza tlenek czarny (E172).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)  
Blistry z folii PVC/ aluminiowej zawierające 27 tabletek powlekanych (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg tabletki powlekane  
Blistry z folii PVC/ aluminiowej zawierające 14 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56 i 168 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)  
EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg tabletki powlekane  
EU/1/14/981/002 – opakowanie zawierające 56 tabletek  
EU/1/14/981/003 – opakowanie zawierające 168 tabletek

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 2-tygodniowy zestaw do rozpoczęcia leczenia

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Otezla 10 mg tabletki powlekane  
Otezla 20 mg tabletki powlekane  
Otezla 30 mg tabletki powlekane  
apremilast

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 30 mg apremilastu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana  
Zestaw do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie składające się z 27 tabletek powlekanych do 2-tygodniowego leczenia zawiera:  
4 tabletki powlekane 10 mg  
4 tabletki powlekane 20 mg  
19 tabletek powlekanych 30 mg

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Tydzień 1

Tydzień 2

Dzień 1 — Dzień 7

Dzień 8 — Dzień 14

*Słońce jako symbol dawki porannej*

*Księżyc jako symbol dawki wieczornej*

Dobową dawkę podano na pudełku tekturowym

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/981/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister (Informacja wydrukowana bezpośrednio na pudełku tekturowym, z niezadrukowanym blistrem umieszczonym w środku).**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Otezla 10 mg tabletki

Otezla 20 mg tabletki

Otezla 30 mg tabletki

apremilast

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Otezla 30 mg tabletki powlekane  
apremilast

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana  
56 tabletek powlekanych  
168 tabletek powlekanych

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/981/002 – 56 tabletek powlekanych  
EU/1/14/981/003 – 168 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Otezla 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Otezla 30 mg tabletki  
Apremilast

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celgene

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Otezla 10 mg tabletki powlekane**  
**Otezla 20 mg tabletki powlekane**  
**Otezla 30 mg tabletki powlekane**  
apremilast

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Otezla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Otezla
3. Jak przyjmować lek Otezla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Otezla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Otezla i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Otezla

Lek Otezla zawiera substancję czynną „apremilast”. Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami fosfodiesterazy 4, a jego działanie może pomóc zmniejszyć stan zapalny.

##### W jakim celu stosuje się lek Otezla

Lek Otezla jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z następującymi schorzeniami:

- **Aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów** – jeżeli pacjent nie może stosować leku innego rodzaju z grupy nazywanej „lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh)” lub jeżeli spróbował zastosować któryś z tych leków, jednak bez wyników.
- **Przewlekła łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** - jeżeli pacjent nie może stosować jednego z poniżej podanych sposobów leczenia, lub jeżeli spróbował zastosować jedną z tych terapii, jednak bez wyników:
  - Fototerapia – leczenie, w którym fragmenty skóry ekspozowane są na światło ultrafioletowe.
  - Leczenie ogólnoustrojowe – leczenie, które wpływa na całe ciało, a nie na konkretną jego część; przykładem może być stosowanie leków takich jak „cyklosporyna”, „metotreksat” lub „psoralen”.

##### Czym jest łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, której zazwyczaj towarzyszy łuszczyca, zapalna choroba skóry.

##### Czym jest łuszczyca plackowata

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry, która może powodować powstawanie czerwonych, łuskowatych, grubych, swędzących i bolesnych zmian na skórze; może również powodować zmiany w obrębie owłosionej skóry głowy i paznokci.

## **Jak działa lek Otezla**

Łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczyca są zazwyczaj chorobami trwającymi całe życie, ponieważ nie istnieje jeszcze metoda pozwalająca na wyleczenie. Lek Otezla działa poprzez zmniejszenie aktywności enzymu nazywanego „fosfodiesterazą 4”, który jest istotny w procesie zapalenia. Poprzez zmniejszenie aktywności tego enzymu lek Otezla może pomóc w kontroli stanu zapalnego związanego z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą, a w efekcie i dzięki temu zmniejszyć oznaki i objawy tych chorób.

W łuszczycowym zapaleniu stawów, podawanie leku Otezla skutkuje poprawą obrzękniętych i bolesnych stawów oraz może poprawić ogólną sprawność fizyczną pacjenta.

W łuszczycy, leczenie lekiem Otezla prowadzi do zmniejszenia łuszczycowych zmian skórnych oraz innych oznak i objawów choroby.

Wykazano również, że lek Otezla poprawia jakość życia pacjentów z łuszczycą lub z łuszczycowym zapaleniem stawów. Oznacza to zmniejszenie wpływu choroby na codzienną aktywność pacjenta, relacje z innymi ludźmi i inne czynniki, niż to było wcześniej.

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Otezla**

### **Kiedy nie przyjmować leku Otezla:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na apremilast lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeżeli kobieta jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Otezla należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

#### Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Jeżeli lekarz uważa, że pacjent ma niedowagę, a pacjent zauważy niezamierzoną utratę masy ciała podczas przyjmowania leku Otezla, powinien skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjent ma poważne choroby nerek, zalecana dawka leku Otezla wynosi 30 mg **raz na dobę (dawka poranna)**. Lekarz poinformuje pacjenta podczas pierwszego zastosowania leku Otezla jak zwiększać dawkę.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Otezla należy poinformować lekarza, jeśli występują objawy nasilenia się depresji z myślami lub zachowaniami samobójczymi, zwłaszcza w przypadku przyjmowania jakichkolwiek dodatkowych leków, ponieważ niektóre z nich mogłyby zwiększyć prawdopodobieństwo tych działań niepożądanych. Pacjent lub opiekun powinien niezwłocznie poinformować lekarza o wszelkich zmianach zachowania lub nastroju i o występowaniu myśli samobójczych. U pacjentów może również występować bezsenność lub depresyjny nastrój.

Należy powiadomić lekarza o wystąpieniu ciężkiej biegunki, nudności lub wymiotów.

### **Dzieci i młodzież**

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Otezla u dzieci i młodzieży. W związku z tym lek ten nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat.

### **Lek Otezla a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty oraz leków ziołowych. Jest to istotne, ponieważ lek Otezla może wpływać na działanie innych leków. Z drugiej strony, inne leki mogą wpływać na działanie leku Otezla.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem przyjmowania leku Otezla, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- ryfampicyna – antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy;
- fenytoina, fenobarbital i karbamazepina – leki stosowane w leczeniu drgawek lub padaczki;
- dziurawiec – lek ziołowy stosowany w łagodnych stanach lękowych i depresji.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku Otezla u kobiet w ciąży. Kobieta nie powinna zajść w ciążę w czasie stosowania tego leku i powinna stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas przyjmowania leku Otezla. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Leku Otezla nie należy stosować podczas karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Otezla nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Otezla zawiera laktozę**

Lek Otezla zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak przyjmować lek Otezla**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka leku**

- Jeżeli pacjent rozpoczyna przyjmowanie leku Otezla po raz pierwszy, otrzyma „zestaw do rozpoczęcia leczenia”, który zawiera wszystkie dawki zgodnie z opisem w poniższej tabeli.
- „Zestaw do rozpoczęcia leczenia” jest wyraźnie opisany, aby zapewnić że pacjent przyjmie odpowiednią tabletkę o odpowiedniej godzinie.
- Leczenie zacznie się z wykorzystaniem mniejszej dawki, która będzie stopniowo zwiększana przez pierwsze 6 dni leczenia.
- „Zestaw do rozpoczęcia leczenia” zawiera również tabletki w zalecanej dawce na kolejne 8 dni (dni 7 do 14).
- Zalecana dawka leku Otezla po zakończeniu okresu ustalania dawki to 30 mg dwa razy na dobę – jedna dawka 30 mg rano oraz jedna dawka 30 mg wieczorem, mniej więcej co 12 godzin z pokarmem lub bez.
- Całkowita dawka dobową to 60 mg. Pod koniec 6 dnia pacjent osiągnie zalecaną dawkę.
- Po osiągnięciu zalecanej dawki pacjent będzie otrzymywał w przepisanych opakowaniach wyłącznie tabletki o mocy 30 mg. Pacjent musi przejść przez ten etap ustalania dawki tylko raz, nawet jeżeli konieczne będzie ponowne rozpoczęcie leczenia.

Dzień	Dawka poranna	Dawka wieczorna	Całkowita dawka dobową
Dzień 1	10 mg (różowa)	<b>Nie przyjmować dawki</b>	10 mg
Dzień 2	10 mg (różowa)	10 mg (różowa)	20 mg
Dzień 3	10 mg (różowa)	20 mg (brązowa)	30 mg
Dzień 4	20 mg (brązowa)	20 mg (brązowa)	40 mg
Dzień 5	20 mg (brązowa)	30 mg (beżowa)	50 mg
Dzień 6 i kolejne	30 mg (beżowa)	30 mg (beżowa)	60 mg

### Osoby z poważnymi schorzeniami nerek

Jeżeli pacjent ma ciężkie choroby nerek, zalecana dawka leku Otezla to 30 mg **raz na dobę (dawka poranna)**. Lekarz poinformuje pacjenta, w jaki sposób zwiększać dawkę podczas pierwszego zastosowania leku Otezla.

### Jak i kiedy przyjmować lek Otezla

- Lek Otezla przeznaczony jest do podawania doustnego.
- Tabletki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą.
- Tabletki można przyjmować w czasie posiłków lub bez.
- Lek Otezla należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia, jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem.

Jeżeli stan zdrowia pacjenta nie poprawia się po sześciu miesiącach, powinien on skontaktować się z lekarzem.

### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Otezla

Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Otezla, powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie i tę ulotkę.

### Pominięcie przyjęcia leku Otezla

- Jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Otezla, powinien przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jest to blisko czasu przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o ustalonej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### Przerwanie przyjmowania leku Otezla

- Pacjent powinien przyjmować lek Otezla do momentu, kiedy lekarz zaleci mu zaprzestać leczenia.
- Nie przerywać przyjmowania leku Otezla bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Zgłaszano niezbyt częste przypadki myśli i zachowań samobójczych (w tym samobójstwa). Należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi wszelkie przypadki odczuwania depresji, myśli samobójczych lub zachowań samobójczych. U pacjentów może również występować bezsenność (często) lub depresyjny nastrój (często).

**Bardzo często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka

- nudności

**Często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- kaszel
- ból pleców
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- ból brzucha
- utrata apetytu
- częste wypróżnienia
- problemy ze snem (bezsenna)
- niestrawność lub zgaga
- bóle głowy, migreny lub napięciowe bóle głowy
- zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak przeziębienie, katar, zakażenie zatok
- zapalenie i obrzęk oskrzeli
- przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)
- depresja

**Niezbyt często występujące działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- wysypka
- pokrzywka
- utrata wagi
- reakcja alergiczna
- krwawienie w obrębie jelit lub żołądka
- myśli lub zachowania samobójcze

**Działania niepożądane o nieznanym częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- ciężka reakcja alergiczna (może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, co może prowadzić do trudności w oddychaniu i przetykaniu)

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i powyżej może występować większe ryzyko powikłań w postaci ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Otezla**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub na pudełku tekturowym po: Termin ważności (EXP) / EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Nie stosować tego leku, jeśli na opakowaniu leku zauważy się jakiegokolwiek oznaki zniszczenia lub ślady manipulacji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Otezla

- Substancją czynną leku jest apremilast.
- Otezla 10 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 10 mg apremilastu.
- Otezla 20 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 20 mg apremilastu.
- Otezla 30 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu.
  
- Pozostałe składniki rdzenia tabletki to celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa oraz magnezu stearynian.
- Otoczka tabletki zawiera poli(alkohol winylowy), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (3350), talk, żelaza tlenek czerwony (E172).
- Tabletki 20 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172).
- Tabletki 30 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172) oraz żelaza tlenek czarny (E172).

### Jak wygląda lek Otezla i co zawiera opakowanie

Otezla 10 mg tabletka powlekana jest różową, romboidalną tabletką powlekana z napisem „APR” wytłoczonym na jednej stronie, oraz napisem „10” wytłoczonym na drugiej stronie.

Otezla 20 mg tabletka powlekana jest brązową, romboidalną tabletką powlekana z napisem „APR” wytłoczonym na jednej stronie, oraz napisem „20” wytłoczonym na drugiej stronie.

Otezla 30 mg tabletka powlekana jest beżową, romboidalną tabletką powlekana z napisem „APR” wytłoczonym na jednej stronie, oraz napisem „30” wytłoczonym na drugiej stronie.

### Wielkości opakowania

- Zestaw do rozpoczęcia leczenia ma postać składanego pudełka zawierającego 27 tabletek powlekanych: 4 x tabletki 10 mg, 4 x tabletki 20 mg oraz 19 x tabletki 30 mg.
- Standardowe opakowanie na jeden miesiąc zawiera 56 x tabletek powlekanych 30 mg.
- Standardowe opakowanie na trzy miesiące zawiera 168 x tabletek powlekanych 30 mg.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

### Data ostatniej aktualizacji ulotki

### Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.