

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Otezla 10 mg filmom obalené tablety

Otezla 20 mg filmom obalené tablety

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Otezla 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 57 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Otezla 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 114 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 171 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Otezla 10 mg filmom obalené tablety

Ružová, 10-mg filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca, 8 mm dlhá, s “APR” vyrytým na jednej strane a “10” na opačnej strane.

Otezla 20 mg filmom obalené tablety

Hnedá, 20-mg filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca, 10 mm dlhá, s “APR” vyrytým na jednej strane a “20” na opačnej strane.

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

Běžová, 30-mg filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca, 12 mm dlhá, s “APR” vyrytým na jednej strane a “30” na opačnej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Psoriatická artritída

Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na predchádzajúcu liečbu DMARD (pozri časť 5.1).

#### Psoriáza

Otezla je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí nereagovali alebo majú kontraindikáciu, alebo sú intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu a ultrafialového-A žiarenia (PUVA).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Otezlou má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne približne v 12-hodinovom odstupe (ráno a večer), nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatočná titrácia ako je uvedené nižšie v Tabuľke 1. Po začiatočnej titrácii sa nevyžaduje retitrácia.

**Tabuľka 1: Plán titrácie dávky**

1. deň	2. deň		3. deň		4. deň		5. deň		6. deň & ďalšie dni	
DOP*	DOP	POP*	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

\*DOP – ráno; \*POP – večer

Ak pacienti vynechajú dávku, nasledujúca dávka sa má podať čo možno najskôr. Ak sa blíži čas na nasledujúcu dávku, vynechaná dávka sa nemá podať a nasledujúca dávka sa má podať v riadnom čase.

Počas pivotných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prehodnotiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší pacienti

U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časti 4.8 a 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bol apremilast titrovaná iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané (pozri časť 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku 0 až 17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Otezla je určená na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hnačka, nevoľnosť a vracanie

V súvislosti s používaním apremilastu boli po uvedení na trh hlásené prípady silnej hnačky, nevoľnosti a vracania. Väčšina sa vyskytla počas prvých týždňov liečby. Pacienti boli v niektorých prípadoch hospitalizovaní. Pacienti nad 65 rokov môžu mať zvýšené riziko komplikácií. Ak sa u pacientov prejaví závažná hnačka, nevoľnosť alebo vracanie, možno bude potrebné ukončiť liečbu apremilastom.

#### Psychické poruchy

Počas užívania apremilastu bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť a depresia. Výskyt samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy, bol po uvedení lieku na trh pozorovaný u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie aj bez neho (pozri časť 4.8). V prípade, že pacient nahlási existenciu minulých alebo súčasných psychických príznakov alebo podstupuje súbežnú liečbu inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť psychické udalosti, vyžaduje si začatie alebo pokračovanie liečby apremilastom starostlivé posúdenie pomeru prínosu a rizika. Pacienti a ošetrojúce osoby majú byť informovaní, aby v prípade akýchkoľvek zmien správania, nálady a v prípade výskytu samovražedných myšlienok upozornili predpisujúceho lekára. Ak pacient zaznamená výskyt nových psychických príznakov alebo zhoršenie starých príznakov alebo dôjde k výskytu samovražedných myšlienok či pokusu o samovraždu, odporúča sa prerušiť liečbu apremilastom.

#### Ťažká porucha funkcie obličiek

Dávka Otezly u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek má byť znížená na 30 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s podváhou

U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevysvetliteľných a klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zväžiť ukončenie liečby.

#### Obsah laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie silného enzýmového induktora cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. Súbežné podávanie apremilastu s viacerými dávkami rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) u apremilastu a maximálnej koncentrácie v sére ( $C_{max}$ ) približne o 72 % a 43 %, v uvedenom poradí. Expozícia apremilastu sa znižuje pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín) a môže mať za následok zníženie klinickej odpovede.

V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu a vlasových prípravkov s obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou.

Nebola zistená žiadna klinicky významná interakcia medzi ketokonazolom a apremilastom. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol.

Neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie medzi apremilastom a metotrexátom u pacientov so psoriatickou artritídou. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom.

Neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie medzi apremilastom a perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. Apremilast môže byť súbežne podávaný s perorálnou antikoncepciou.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku

Gravidita má byť vylúčená pred začatím liečby. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú metódu antikoncepcie, aby zabránili otehotneniu počas liečby.

#### Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití apremilastu u gravidných žien.

Apremilast je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Účinky apremilastu na graviditu zahŕňali embryofetálnu stratu u myší a opíc, a znížené hmotnosti plodu a oneskorenú osifikáciu u myší v dávkach

vyšších, ako je v súčasnosti odporúčaná maximálna dávka pre človeka. Žiadne takéto účinky neboli pozorované u zvierat pri 1,3-násobku klinickej expozície (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Apremilast bol zistený v mlieku dojčiacich myší (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa apremilast alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené, preto sa apremilast nemá používať počas dojčenia.

#### Fertilita

Nie sú dostupné údaje o fertilitate u ľudí. V štúdiách na zvieratách u myší neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na plodnosť u myších samcov pri expozičnej hladine 3-násobnej klinickej expozície a u samíc pri expozičnej hladine 1-násobnej klinickej expozície. Predklinické údaje o fertilitate, pozri časť 5.3.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Apremilast nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie apremilastu sú gastrointestinálne poruchy (GI) vrátane hnačky (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Tieto GI nežiaduce reakcie sú väčšinou mierne až stredne závažné, 0,3 % prípadov hnačky a 0,3 % prípadov nauzey boli zaznamenané ako závažné. Tieto nežiaduce GI reakcie sa väčšinou objavujú počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpia počas 4 týždňov. Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňajú infekcie horných dýchacích ciest (8,4 %), bolesť hlavy (7,9 %) a tenznú bolesť hlavy (7,2 %) a väčšinou sú mierne až stredne závažné.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré vedú k prerušeniu liečby počas prvých 16 týždňov liečby, sú hnačka (1,7 %) a nauzea (1,5 %) (frekvencie sú založené na klinických štúdiách fázy III).

Reakcie z precitlivenosti sú pozorované menej často (pozri časť 4.3).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených apremilastom sú uvedené nižšie podľa klasifikácie orgánových systémov (system organ class, SOC) a frekvencie pre všetky nežiaduce reakcie. V každej skupine SOC a skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie boli stanovené na základe údajov z programu klinického vývoja apremilastu a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Frekvencie nežiaducich reakcií sú tie, hlásené v skupinách, ktorým bol podaný apremilast v štyroch štúdiách fázy III u PsA (n = 1 945) alebo v dvoch štúdiách fázy III u PSOR (n = 1 184) (súhrnné údaje najvyšších frekvencií sú zaznamenané v Tabuľke 2).

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 2. Súhrn nežiaducich reakcií u psoriatickej artritídy (PsA) a/alebo psoriáze (PSOR)**

Klasifikácia systémových orgánov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	Bronchitída
		Infekcie horných dýchacích ciest
		Nazofaryngitída*
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla*
Psychické poruchy	Časté	Insomnia Depresia
	Menej časté	Samovražedné myšlienky a správanie
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna*
		Tenzná bolesť hlavy*
		Bolesť hlavy*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka*
		Nauzea*
	Časté	Vracanie*
		Dyspepsia
		Časté pohyby čriev
		Bolesť v hornej časti brucha*
	Menej časté	Gastroezofageálna refluxná choroba
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka Urtikária
		Neznáme
	Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Úbytok hmotnosti

\*Aspoň jedna z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená ako závažná

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Psychické poruchy

V klinických štúdiách a z pozorovaní po uvedení lieku na trh bol menej často hlásený výskyt samovražedných myšlienok a správania. Pacienti a ošetrojúce osoby majú byť informovaní, aby v prípade výskytu akýchkoľvek samovražedných myšlienok upozornili predpisujúceho lekára (pozri časť 4.4).

### Úbytok telesnej hmotnosti

Hmotnosť pacienta bola meraná bežne v klinických štúdiách. Priemerne pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti u pacientov liečených apremilastom po dobu až 52 týždňov bol 1,99 kg. Celkovo u 14,3 % pacientov užívajúcich apremilast bol pozorovaný úbytok hmotnosti medzi 5 – 10 %, pričom 5,7 % pacientov užívajúcich apremilast spozorovalo úbytok hmotnosti väčší ako 10 %. Žiadny z týchto pacientov nemal zjavné klinické dôsledky vyplývajúce z úbytku hmotnosti. Celkovo 0,1 % pacientov liečených apremilastom nepokračovalo z dôvodu nežiaducej reakcie poklesu hmotnosti. U pacientov, ktorí majú podváhu na začiatku liečby, pozri ďalšie upozornenie v časti 4.4.

## Osobitné populácie

### Starší pacienti

Z praxe po uvedení lieku na trh vyplýva, že starším pacientom vo veku  $\geq 65$  rokov môže hroziť zvýšené riziko komplikácií v podobe silnej hnačky, nevoľnosti a vracania (pozri časť 4.4).

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Bezpečnosť apremilastu nebola hodnotená u pacientov s PsA alebo PSOR s poruchou funkcie pečene.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V klinických štúdiách PsA alebo PSOR bol bezpečnostný profil u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek porovnateľný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s PsA alebo PSOR so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nebola bezpečnosť apremilastu v klinických štúdiách hodnotená.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Apremilast bol sledovaný u zdravých osôb v maximálnej celkovej dennej dávke 100 mg (podanej ako 50 mg dvakrát denne) počas 4,5 dní bez preukázania toxicity limitujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný pre prípadné príznaky alebo prejavy nežiaducich účinkov a bola zavedená vhodná symptomatická liečba. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA32



## Mechanizmus účinku

Apremilast, perorálna malá molekula inhibítora fosfodiesterázy 4 (PDE4), pôsobí intracelulárne modulovaním siete pro-zápalových a proti-zápalových mediátorov. PDE4 je PDE špecifická pre cyklický adenosín monofosfát (cAMP) a dominantná PDE v zápalových bunkách. Inhibícia PDE4 zvyšuje intracelulárne hladiny cAMP, čo vedie k obmedzeniu zápalovej odpovede moduláciou expresie TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 a ďalších zápalových cytokínov. Cyklický AMP moduluje tiež hladiny proti-zápalových cytokínov, ako je IL-10. Tieto pro- a proti-zápalové mediátory boli implikované v psoriatickej artritíde a psoriáze.

## Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou apremilast významne moduloval, ale plne neinhiboval plazmatickú hladinu proteínov IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3, a TNF- $\alpha$ . Po 40 týždňoch liečby s apremilastom došlo k poklesu plazmatickej hladiny proteínov IL-17 a IL-23 a zvýšeniu hladiny IL-10. V klinických štúdiách u pacientov so psoriázou apremilast znížil hrúbku kožných epidermálnych lézií, infiltráciu zápalových buniek, a expresiu pro-zápalových génov, vrátane tých pre inducibilnú syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8.

Apremilast podávaný v dávkach až do 50 mg dvakrát denne, nepredĺžil QT interval u zdravých jedincov.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Psoriatická artritída*

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu bola hodnotená v 3 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) podobnej konštrukcie u dospelých pacientov s aktívnou PsA ( $\geq 3$  opuchnuté kĺby a  $\geq 3$  citlivé kĺby) napriek predchádzajúcej liečbe malomolekulárnymi DMARD alebo biologickými DMARD. Celkovo 1493 pacientov bolo randomizovaných a liečených buď placebom, apremilastom 20 mg alebo apremilastom 30 mg podávaným perorálne dvakrát denne.

Pacienti v týchto štúdiách mali diagnózu PsA aspoň počas 6 mesiacov. Jedna psoriatická kožná lézia (aspoň 2 cm v priemere) bola tiež nutná pre zaradenie do PALACE 3. Apremilast bol použitý ako monoterapia (34,8 %) alebo v kombinácii so stabilnými dávkami malomolekulárnych DMARD (65,2 %). Pacienti dostávali apremilast v kombinácii s jedným alebo viacerými z nasledujúcich liečiv: metotrexát (MTX,  $\leq 25$  mg/týždeň, 54,5 %), sulfasalazín (SSZ  $\leq 2$  g/deň, 9,0 %) a leflunomid (LEF,  $\leq 20$  mg/deň, 7,4 %). Súčasná liečba biologickými DMARD, vrátane blokátorov TNF, nebola dovolená. Pacienti s každým subtypom PsA boli zapísaní v 3 štúdiách, vrátane symetrickej polyartritídy (62,0 %), asymetrickej oligoartritídy (26,9 %), distálnej interfalangeálnej (DIP) kĺbovej artritídy (6,2 %), mutilujúcej artritídy (2,7 %) a prevládajúcej spondylitídy (2,1 %). Pacienti s už existujúcou entezopatiou (63 %) alebo s už existujúcou daktylitídou (42 %) boli zaradení. Celkovo 76,4 % pacientov bolo predtým liečených iba malomolekulárnymi DMARD a 22,4 % pacientov dostávalo predtým biologické DMARD, táto skupina zahŕňa 7,8 % pacientov, ktorí mali terapeutické zlyhanie pri predchádzajúcej biologickej DMARD. Stredná doba trvania ochorenia PsA bola 5 rokov.

Na základe koncepcie štúdie boli pacienti, u ktorých sa stav citlivých a opuchnutých kĺbov nezlepšil v 16. týždni aspoň o 20 %, považovaní za non-respondentov. Pacienti s placebom, ktorí boli považovaní za non-respondentov, boli re-randomizovaní v pomere 1:1 zaslepeným spôsobom na apremilast buď 20 mg dvakrát denne, alebo 30 mg dvakrát denne. V 24. týždni boli všetci zostávajúci pacienti, ktorí dostávali placebo, prevedení na apremilast 20 alebo 30 mg dvakrát denne. Po 52 týždňoch liečby mohli

pacienti pokračovať v nezaslepanej liečbe apremilastom 20 mg alebo 30 mg v dlhodobých predĺženiach štúdií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3, s celkovým trvaním liečby až 5 rokov (260 týždňov). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa kritérií Americkej reumatologickej spoločnosti (American College of Rheumatology) ACR 20 v 16. týždni.

Liečba apremilastom mala za následok významné zlepšenia príznakov a prejavov PsA, posúdené podľa kritérií odpovede ACR 20 v porovnaní s placebom v 16. týždni. Podiel pacientov s ACR 20/50/70 (odpovede v štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a súhrnné údaje pre štúdie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3), pre apremilast 30 mg dvakrát denne v 16. týždni, sú uvedené v Tabuľke 3. ACR 20/50/70 odpovede boli zachované v 24. týždni.

Medzi pacientmi, ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom 30 mg dvakrát denne, boli zachované miery odpovede ACR 20/50/70 až do 52. týždňa v súhrnných štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (Obrázok 1).

**Tabuľka 3. Podiel pacientov s ACR odpoveďou v štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a súhrnných štúdiách v 16. týždni**

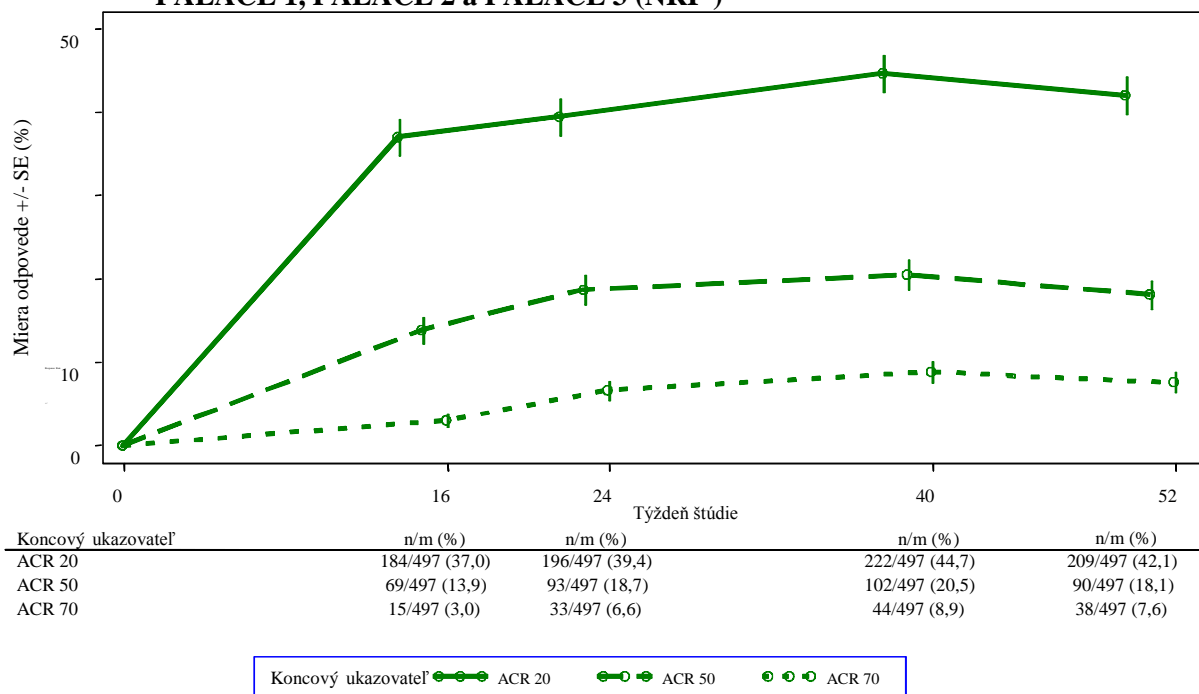
	<b>PALACE 1</b>		<b>PALACE 2</b>		<b>PALACE 3</b>		<b>SÚHRNNÉ</b>	
<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Placebo +/- DMARD N = 168</b>	<b>Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 168</b>	<b>Placebo +/- DMARD N = 159</b>	<b>Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 162</b>	<b>Placebo +/- DMARD N = 169</b>	<b>Apremilast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

\*p ≤ 0,01 pre apremilast vs. placebo

\*\*p ≤ 0,001 pre apremilast vs. placebo

<sup>a</sup>N je počet pacientov ako randomizovaných a liečených.

**Obrázok 1 Podiel ACR 20/50/70 respondentov až do 52. týždňa v súhrnnej analýze štúdií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Imputácia non-respondentov. Jedinci, ktorí ukončili predčasne pred časovým bodom a jedinci, ktorí nemali dostatok údajov pre definitívne stanovenie štatútu reakcie v časovom bode sa počítajú ako non-respondenti

Zo 497 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu apremilastom 30 mg dvakrát denne, 375 (75 %) pacientov bolo stále na tejto liečbe v 52. týždni. U týchto pacientov ACR 20/50/70 odpovede v 52. týždni boli 57 %, 25 % a 11 %, v uvedenom poradí. Zo 497 pacientov na začiatku randomizovaných na liečbu apremilastom 30 mg dvakrát denne, 375 (75 %) pacientov vstúpilo do dlhodobých predĺžených štúdií a z týchto pacientov 221 (59 %) bolo v týždni 260 stále na tejto liečbe. Odpovede ACR sa udržali v dlhodobých nezaslepených predĺžených štúdiách po dobu až 5 rokov.

Odpovede pozorované v skupine liečenej apremilastom boli podobné u pacientov, ktorí dostávali a, ktorí nedostávali súbežne DMARD, vrátane MTX. Pacienti predtým liečení DMARD alebo biologickou liečbou, ktorí užívali apremilast, dosiahli väčšej odpovede ACR 20 v 16. týždni, ako pacienti užívajúc placebo.

Podobné ACR odpovede boli pozorované u pacientov s rôznymi podtypmi PsA vrátane DIP. Počet pacientov so subtypmi mutilujúcej artritídy a prevládajúcej spondylitídy bol príliš malý, aby umožnil významné hodnotenie.

V PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bolo pozorované zlepšenie škály aktivity ochorenia (Disease Activity Scale, DAS) 28 C-reaktívneho proteínu (CRP) a u časti pacientov, ktorí dosiahli modifikované kritériá PsA odozvy (PsARC) bolo väčšie v skupine apremilastu v porovnaní s placebom v 16. týždni (menovitá p hodnota <0,0004, p hodnota ≤0,0017, v uvedenom poradí). Zlepšenie bolo udržiavané v 24. týždni. Medzi pacientmi, ktorí zostali na liečbe apremilastom, ku ktorej boli randomizovaní na začiatku štúdie, DAS28(CRP) skóre a odpoveď na PsARC boli zachované až do 52. týždňa.

V 16. a 24. týždni bolo u pacientov liečených apremilastom pozorované zlepšenie v parametroch charakteristiky periférnej aktivity psoriatickej artritídy (napríklad počet opuchnutých kĺbov, počet

bolestivých/citlivých kĺbov, počet prstov postihnutých daktylitídou a entezitída) a v kožných prejavoch psoriázy. Medzi pacientmi, ktorí zostali na liečbe apremilastom, ku ktorej boli randomizovaní na začiatku štúdie, pretrvávali tieto zlepšenia až do 52. týždňa.

V nezaslepených predĺžených štúdiách sa klinické odpovede udržali s rovnakými parametrami periférnej aktivity a kožnými prejavmi psoriázy po dobu až 5 rokov liečby.

### Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom

Pacienti liečení apremilastom preukázali štatisticky významné zlepšenie fyzických funkcií, ako bolo hodnotené v indexe invalidity v dotazníku hodnotenia zdravia (HAQ-DI), znázorňujúci zmenu od východiskovej hodnoty v porovnaní s placebom v 16. týždni v PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v súhrnnej štúdií. Zlepšenia HAQ-DI skóre boli zachované v 24. týždni.

Medzi pacientmi, ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny apremilastu 30 mg dvakrát denne, bola v 52. týždni zmena od východiskovej hodnoty HAQ-DI skóre -0,333 v skupine s apremilastom 30 mg dvakrát denne v súhrnnej analýze nezaslepanej fáze štúdií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3.

V štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bolo významné zlepšenie preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravotným stavom, merané ako zmeny od východiskových hodnôt u fyzickej funkcie (PF) do krátko dotazníka zdravotného prieskumu verzie 2 (SF-36v2) a podľa funkčného posúdenia liečby chronického ochorenia – skóre únavy (FACIT-únavy) u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s placebom, 16. a 24. týždni Medzi pacientmi, ktorí zostali liečení apremilastom, ku ktorému boli pôvodne randomizovaní na začiatku štúdie, bolo zlepšenie fyzických funkcií a FACIT-únavy zachované až do 52. týždňa.

V nezaslepených predĺžených štúdiách sa fyzické funkcie hodnotené pomocou HAQ-DI a PF domény SF-36v2 a skóre FACIT-únavy udržali zlepšené počas až 5 rokov liečby.

### *Psoriáza*

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu boli hodnotené v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2), do ktorých bolo zaradených celkom 1 257 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí mali zasiahnutých  $\geq 10$  % telesného povrchu (body surface area, BSA), index závažnosti plochy psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) skóre  $\geq 12$ , statické globálne hodnotenie lekárom (podľa sPGA)  $\geq 3$  (stredne závažné alebo závažné) a ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

Tieto štúdie mali podobnú koncepciu do 32. týždňa. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1 na apremilast 30 mg dvakrát denne alebo placebo počas 16 týždňov (placebom kontrolovaná fáza) a od 16. do 32. týždňa dostávali všetci pacienti apremilast 30 mg dvakrát denne (udržiavacia fáza). V priebehu randomizovanej fázy s vysadením liečby (týždne 32. až 52.) boli pacienti pôvodne randomizovaní do skupiny s apremilastom, ktorí dosiahli aspoň 75 % zníženie skóre PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) alebo 50 % zníženie skóre PASI (PASI-50) (ESTEEM 2), v 32. týždni re-randomizovaní buď do skupiny s placebom alebo s apremilastom 30 mg dvakrát denne. Pacienti, ktorí boli re-randomizovaní do skupiny s placebom, a stratili PASI-75 odpoveď (ESTEEM 1), alebo stratili 50 % zlepšenie PASI v 32. týždni v porovnaní s východiskovým stavom (ESTEEM 2), boli opakovane liečení apremilastom 30 mg dvakrát denne. Pacienti, ktorí nedosiahli určenej PASI odpovede do 32. týždňa, alebo ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny s placebom, zostali na apremilaste až do 52. týždňa. Použitie lokálnych kortikosteroidov s nízkou potenciou na tvár, axily, slabiny a dechtového šampónu a/alebo kyseliny salicylovej vo vlasových prípravkoch bolo v priebehu štúdie povolené. Okrem toho v 32. týždni u jedincov, ktorí nedosiahli na PASI-75 odpoveď v ESTEEM 1, alebo PASI-50 odpoveď v ESTEEM 2, bolo povolené používať aktuálnu psoriatickú terapiu a/alebo fototerapiu k liečbe apremilastom 30 mg dvakrát denne.

Po 52 týždňoch liečby mohli pacienti pokračovať v nezaslepenej liečbe apremilastom 30 mg v dlhodobých predĺženiach štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 s celkovým trvaním liečby až 5 rokov (260 týždňov).

V oboch štúdiách bol primárnym koncovým ukazovateľom podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI-75 v 16. týždni. Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli podľa sPGA čisté skóre (0), alebo minimálne (1) v 16. týždni.

Priemerné PASI skóre bolo 19,07 (medián 16,80) a podiel pacientov s sPGA skóre 3 (stredné) a 4 (závažné) pri vstupe do štúdie bol 70,0 % a 29,8 %, v uvedenom poradí, s priemernou východiskovou BSA 25,19 % (medián 21,0 %). Približne 30 % zo všetkých pacientov dostávalo predchádzajúcu fototerapiu a 54 % predchádzajúcu konvenčnú systémovú liečbu a/alebo biologickú terapiu na liečbu psoriázy (vrátane zlyhania liečby), s 37 % vopred podanej konvenčnej systémovej liečby a 30 % vopred podanej biologickej terapie. Približne jedna tretina pacientov nedostala predchádzajúcu fototerapiu, konvenčnú systémovú alebo biologickú terapiu. Celkom 18 % pacientov malo v anamnéze psoriatickú artritídu.

Podiely pacientov, ktorí dosiahli PASI-50, -75 a -90 odpovede a podľa sPGA skóre čisté (0), alebo minimálne (1), sú uvedené v Tabuľke 4 nižšie. Liečba apremilastom vedie k významnému zlepšeniu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy, o čom svedčí podiel pacientov s PASI-75 odpovedí v 16. týždni v porovnaní s placebo. Klinické zlepšenie merané podľa sPGA, PASI-50 a PASI-90 odpovedí bolo tiež preukázané v 16. týždni. Okrem toho, liečba apremilastom preukázala liečebný prínos napriek rôznym prejavom psoriázy, vrátane svrbenia, ochorenia nechťov, postihnutia vlasovej pokožky a parametrov kvality života.

**Tabuľka 4. Klinická odpoveď v 16. týždni v štúdiách ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FASa LOCFb)**

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>30 mg dvakrát denne APR*</b>	<b>Placebo</b>	<b>30 mg dvakrát denne APR*</b>
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> čisté alebo minimálne, 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>Percentuálna zmena BSA<sup>e</sup> (%) priemerná hodnota ±SD</b>	-6,9 ±38,95	-47,8 ±38,48	-6,1 ±47,57	-48,4 ±40,78
<b>Zmena v prurituse VAS<sup>f</sup> (mm), priemerná hodnota ±SD</b>	-7,3 ±27,08	-31,5 ±32,43	-12,2 ±30,94	-33,5 ±35,46
<b>Zmena v DLQI<sup>g</sup>, priemerná hodnota ±SD</b>	-2,1 ±5,69	-6,6 ±6,66	-2,8 ±7,22	-6,7 ±6,95
<b>Zmena v SF-36 MCS<sup>h</sup>, priemerná hodnota ±SD</b>	-1,02 ±9,161	2,39 ±9,504	0,00 ±10,498	2,58 ±10,129

\* p < 0,0001 pre apremilast vs placebo, s výnimkou ESTEEM 2 PASI 90 a zmena v SF-36 MCS kde p = 0,0042 a p = 0,0078, v uvedenom poradí

<sup>a</sup> FAS = Plný analyzovaný set

<sup>b</sup> LOCF = Posledné vykonané pozorovanie

<sup>c</sup> PASI = Index závažnosti plochy psoriázy

<sup>d</sup> sPGA = Statické globálne hodnotenie lekárom

<sup>e</sup> BSA = Plocha povrchu tela

<sup>f</sup> VAS = Analógová vizuálna škála; 0 = najlepšie, 100 = najhoršie

<sup>§</sup> DLQI = Dermatologický index kvality života; 0 = najlepšie, 30 = najhoršie

<sup>h</sup> SF-36 MCS = medicínsky výsledok štúdie krátkeho dotazníka zdravotného prieskumu s 36 položkami, Súhrn otázok tykajúcich sa duševného stavu

Klinický prínos apremilastu bol preukázaný vo viacerých podskupinách definovaných na základe východiskových demografických údajov a východiskových charakteristík klinického ochorenia (vrátane doby trvania psoriatického ochorenia a u pacientov s anamnézou psoriatickej artritídy). Klinický prínos apremilastu sa preukázal aj bez ohľadu na predchádzajúce použitie liekov na psoriázu a reakcie na predchádzajúcu liečbu psoriázy. Vo všetkých váhových kategóriách bola pozorovaná podobná miera reakcie.

Odpoveď na apremilast v porovnaní s placebom bola do 2. týždňa rýchla, s významne väčším zlepšením príznakov a prejavov psoriázy, vrátane PASI, kožných ťažkostí/bolestí a svrbenie, v porovnaní s placebom do 2. týždňa. Vo všeobecnosti boli odpovede PASI dosiahnuté do 16. týždňa a boli zachované až do 32. týždňa.

V oboch štúdiách zostalo priemerné percentuálne zlepšenie PASI oproti východiskovému stavu stabilné počas randomizovanej fázy s vysadením liečby u pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom (Tabuľka 5).

**Tabuľka 5. Pretrvávanie účinku u jedincov randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 0. týždni a znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 32. až 52. týždni**

	Časový bod	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienti, ktorí dosiahli PASI-75 v 32. týždni	Pacienti, ktorí dosiahli PASI-50 v 32. týždni
Percentuálna zmena PASI od východiskovej hodnoty, priemerná hodnota (%) ±SD <sup>a</sup>	16. týždeň	-77,7 ±20,30	-69,7 ±24,23
	32. týždeň	-88 ±8,30	-76,7 ±13,42
	52. týždeň	-80,5 ±12,60	-74,4 ±18,91
Zmena v DLQI oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota ±SD <sup>a</sup>	16. týždeň	-8,3 ±6,26	-7,8 ±6,41
	32. týždeň	-8,9 ±6,68	-7,7 ±5,92
	52. týždeň	-7,8 ±5,75	-7,5 ±6,27
Podiel jedincov s psoriázou skalpu PGA (ScPGA) 0 alebo 1, n/N (%) <sup>b</sup>	16. týždeň	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. týždeň	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. týždeň	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup>Zahŕňa jedincov znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 32. týždni s východiskovou hodnotou a následnou hodnotou v hodnotenom týždni štúdie.

<sup>b</sup>N vychádza z jedincov s miernou alebo väčšou psoriázou v oblasti vlasovej pokožky na začiatku štúdie, ktorí boli znovu randomizovaní do APR 30 dvakrát denne v 32. týždni. Osoby s chýbajúcimi údajmi boli považované za jedincov nereagujúcich na liečbu (non-respondentov).

V štúdiu ESTEEM 1 malo v 52. týždni odpoveď PASI-75 približne 61 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom. Z pacientov dosahujúcich odpoveď aspoň PASI-75, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo, v priebehu randomizovanej fázy s vysadením liečby dosiahlo 11,7 % odpoveď PASI-75 v 52. týždni. Medián doby

do straty odpovede PASI-75 medzi pacientmi, ktorí boli znovu randomizovaní do skupiny liečenej placebom, bol 5,1 týždňov.

V štúdií ESTEEM 2 malo v 52. týždni odpoveď PASI-50 približne 80,3 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom. Z pacientov dosahujúcich odpoveď aspoň PASI-50, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej placebom, dosiahlo 24,2 % odpoveď PASI-50 v 52. týždni. Medián času do straty 50 % zlepšenia PASI v 32. týždni bol 12,4 týždňov.

Po randomizovanom vysadení liečby v 32. týždni približne 70 % pacientov v štúdií ESTEEM 1 a 65,6 % pacientov v štúdií ESTEEM 2 dosiahlo odpovede PASI-75 (ESTEEM 1) alebo PASI-50 (ESTEEM 2) po opätovnom začatí liečby apremilastom. Vzhľadom na koncepciu štúdie, doba trvania opätovnej liečby bola premenná a pohybovala sa v rozmedzí 2,6 až 22,1 týždňov.

V štúdií ESTEEM 1 bolo pacientom randomizovaným do skupiny liečenej apremilastom na začiatku štúdie, ktorí nedosiahli odpoveď PASI-75 v 32. týždni, povolené používať súbežne lokálnu terapiu a/alebo UVB fototerapiu medzi 32. až 52. týždňom. Z týchto pacientov 12 % dosiahlo odpoveď PASI-75 v 52. týždni pri liečbe apremilastom v kombinácii s lokálnou liečbou a/alebo fototerapiou.

V štúdiách ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo v 16. týždni zistené významné zlepšenie (zmiernenie) nechtovej psoriázy, merané priemernou percentuálnou zmenou v indexe závažnosti psoriázy nechta (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) pozorované oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ( $p < 0,0001$  a  $p = 0,0052$ , v uvedenom poradí). Ďalšie zlepšenie nechtovej psoriázy bolo pozorované v 32. týždni u pacientov trvalo liečených apremilastom.

V 16. týždni štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ( $p < 0,0001$  pre obe štúdie) pozorované významné zlepšenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky s minimálne stredne ťažkou závažnosťou ( $\geq 3$ ), merané podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli čisté (0) alebo minimálne (1) globálne hodnotenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky lekárom (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA). Zlepšenia boli vo všeobecnosti zachované u jedincov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom až do 52. týždňa (Tabuľka 5).

V štúdiách ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo preukázané významné zlepšenie kvality života merané podľa dermatologického indexu kvality života (DLQI) a SF-36v2MCS (Tabuľka 4). Zlepšenie DLQI bolo zachované až do 52. týždňa, v prípade pacientov, ktorí boli znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom v 32. týždni (Tabuľka 5). Okrem toho bolo v štúdií ESTEEM 1, u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s placebom, dosiahnuté významné zlepšenie v dotazníku pre posudzovanie pracovného obmedzenia (Work Limitations Questionnaire, WLQ-25).

Z 832 pacientov na začiatku randomizovaných na liečbu apremilastom 30 mg dvakrát denne, 443 (53 %) pacientov vstúpilo do nezaslepených predĺžených štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 a z týchto pacientov 115 (26 %) bolo v týždni 260 stále na liečbe. U pacientov, ktorí zostali na liečbe apremilastom v nezaslepených predĺženiach štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2, sa vo všeobecnosti počas až 5 rokov udržali zlepšenia v skóre PASI, ovplyvnenej ploche telesného povrchu, svrbení, postihnutí nechtov a v parametroch kvality života.

U pacientov s psoriatickou artritídou a psoriázou na liečbe apremilastom 30 mg dvakrát denne sa hodnotila dlhodobá bezpečnosť pri celkovom trvaní liečby až 5 rokov. Dlhodobé skúsenosti

v nezaslepených predĺžených štúdiách s apremilastom boli vo všeobecnosti porovnateľné s 52-týždňovými štúdiami.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Apremilast je dobre absorbovaný, s absolútnou perorálnou biologickou dostupnosťou približne 73 %, s maximálnou plazmatickou koncentráciou ( $C_{max}$ ) vyskytujúcou sa v mediáne času ( $t_{max}$ ) približne 2,5 hodiny. Farmakokinetika apremilastu je lineárna, so zvýšením systémovej expozície úmerne k dávke v rozsahu dávok 10 až 100 mg denne. Akumulácia je minimálna, ak je apremilast podávaný raz denne, a je približne 53 % u zdravých dobrovoľníkov a 68 % u pacientov so psoriázou pri podávaní dvakrát denne. Súčasné podávanie s jedlom nemení biologickú dostupnosť, a preto sa apremilast môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

Väzba apremilastu na plazmatické proteíny u človeka je približne 68 %. Priemerný zdanlivý distribučný objem ( $V_d$ ) je 87 l, indikujúci extravaskulárnu distribúciu.

### Biotransformácia

Apremilast je extenzívne metabolizovaný cestou sprostredkovanou CYP, ako aj inými cestami (nezahrňajúcimi CYP) vrátane oxidácie, hydrolýzy a konjugácie. To naznačuje, že inhibícia jedinej z ciest ovplyvňujúcej klírens pravdepodobne nespôsobí výrazné liekové interakcie. Oxidatívny metabolizmus apremilastu je primárne sprostredkovaný CYP3A4 s menším príspevom CYP1A2 a CYP2A6. Apremilast je hlavnou cirkulujúcou zložkou po perorálnom podaní. Apremilast prechádza rozsiahlou biotransformáciou s iba 3 % podanej materskej zlúčeniny vylúčenými v moči a 7 % vylúčenými v stolici. Hlavný cirkulujúci neaktívny metabolit je glukuronidový konjugát *O*-demetylovaného apremilastu (M12). Keďže apremilast je substrátom CYP3A4, jeho expozícia sa znižuje pri súčasnom podávaní s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4.

*In vitro* apremilast nie je inhibítorom ani induktorom enzýmov cytochrómu P450. Preto je nepravdepodobné, že by apremilast pri súčasnom podávaní so substrátmi CYP enzýmov ovplyvňoval klírens a expozíciu účinných látok, ktoré sú metabolizované CYP enzýmami.

*In vitro* je apremilast substrátom a slabým inhibítorom P-glykoproteínu ( $IC_{50} > 50 \mu m$ ), avšak klinicky relevantné liekové interakcie sprostredkované P-glykoproteínom (P-gp) sa neočakávajú.

*In vitro* má apremilast malý alebo nemá žiadny inhibičný účinok ( $IC_{50} > 10 \mu m$ ) na organický aniónový transportér (OAT) 1 a OAT3, organický kationový transportér (OCT) 2, transportný polypeptid organických aniónov (OATP) 1B1 a OATP1B3, alebo proteín rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) a nie je substrátom pre tieto transportéry. Preto sú klinicky významné liekové interakcie nepravdepodobné, ak je apremilast súčasne podávaný s liekmi, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi týchto transportérov.

### Eliminácia

Plazmatický klírens apremilastu je v priemere asi 10 l/h u zdravých jedincov s terminálnym polčasom eliminácie približne 9 hodín. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného apremilastu bolo v moči



zistených 58 % rádioaktivity, v stolici 39 % rádioaktivity, s približne 3 % rádioaktívnej dávky vylúčenej ako apremilast v moči a 7 % v stolici.

#### Starší pacienti

Apremilast bol hodnotený u mladých a starších zdravých jedincov. Expozícia u starších jedincov (vo veku 65 až 85 rokov) je o 13 % vyššia u AUC a o 6 % vyššia u  $C_{max}$  apremilastu ako u mladých jedincov (vo veku 18 až 55 rokov). U jedincov starších ako 75 rokov sú k dispozícii iba obmedzené farmakokinetické údaje z klinických štúdií. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

#### Porucha funkcie obličiek

Neexistuje žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike apremilastu medzi pacientmi s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, a porovnateľnými zdravými jedincami (N = 8 každý). Výsledky potvrdzujú, že žiadna úprava dávkovania nie je nutná u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR nižší ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) sa má znížiť dávka apremilastu na 30 mg jedenkrát denne. U 8 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorým bola podaná jedna dávka 30 mg apremilastu, sa AUC a  $C_{max}$  apremilastu zvýšili približne o 89 % a 42 % v uvedenom poradí.

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu a jeho hlavného metabolitu M12 nie sú ovplyvnené stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov so zhoršenou funkciou pečene nie je nutná úprava dávky.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neexistuje žiadny dôkaz pre potenciál k imunotoxicite, podráždeniu kože alebo fototoxicite.

#### Fertilita a včasný embryonálny vývoj

V štúdiu fertility myších samcov nepreukázal apremilast po perorálnych dávkach 1, 10, 25 a 50 mg/kg/deň žiadne účinky na mužskú fertilitu; hladina NOAEL (bez pozorovaného nepriaznivého účinku) pre mužskú fertilitu bola vyššia ako pri 3-násobku klinickej expozície 50 mg/kg/deň.

V kombinovanej štúdiu fertility u myších samíc a embryo-fetálnej vývojovej toxicity s perorálnymi dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/deň boli, pri dávke 20 mg/kg/deň a vyššej, pozorované predĺženia estrálneho cyklu a zvýšený čas párenia; aj napriek tomu sa všetky myši spárili a miera tehotenstva nebola ovplyvnená. Hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) pre fertilitu samíc bola 10 mg/kg/deň (1,0-násobok klinickej expozície).

#### Embryo-fetálny vývoj

V kombinovanej štúdiu fertility myších samíc a embryo-fetálnej vývojovej toxicity s perorálnymi dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/deň došlo ku zvýšeniu absolútnej a/alebo relatívnej hmotnosti srdca gravidných zvierat pri dávkach 20, 40 a 80 mg/kg/deň. Pri dávkach 20, 40 a 80 mg/kg/deň boli pozorované zvýšené počty skorých resorpcií a znížené počty tarzálnych osifikácií. Znížená hmotnosť plodu a oneskorená

osifikácia supraocipitálnych kostí lebky boli pozorované pri dávke 40 a 80 mg/kg/deň. NOEL u myších matiek a plodov bola 10 mg/kg/deň (1,3-násobok klinickej expozície).

V štúdiách embryo-fetálnej vývojovej toxicity u opíc viedli perorálne dávky 20, 50, 200 a 1 000 mg/kg/deň k nárastu s dávkou súvisiacich potratov pri dávkach 50 mg/kg/deň a vyšších; pri dávkach 20 mg/kg/deň (1,4-násobok klinickej expozície) nebol pozorovaný žiadny súvisiaci účinok testovanej látky na potraty.

#### Pre- a postnatálny vývoj

V prenatálnej a postnatálnej štúdií sa apremilast podával perorálne gravidným myším samiciam v dávkach 10, 80 a 300 mg/kg/deň od 6. dňa gestácie (GD) do 20. dňa laktácie. Pri dávkach 300 mg/kg/deň sa pozorovali zníženie a prírastok telesnej hmotnosti matky a jedno úmrtie spojené s ťažkosťami pri pôrode mláďat. Pri každej z dávok 80 a 300 mg/kg/deň boli u jednej myši pozorované fyzické príznaky toxicity u matky spojenej s pôrodom mláďat. Pri dávkach  $\geq 80$  mg/kg/deň ( $\geq 4,0$ -násobok klinickej expozície) bolo pozorované zvýšenie perinatálnej a postnatálnej mortality mláďat a zníženie telesnej hmotnosti mláďat počas prvého týždňa laktácie. Neboli zistené žiadne účinky apremilastu na trvanie gravidity, počet gravidných myší na konci obdobia gravidity, počet myší, ktoré porodili mláďatá, ani žiadny vplyv na vývoj mláďat po 7. dni po pôrode. Je pravdepodobné, že účinky na vývoj mláďat pozorované počas prvého týždňa postnatálneho obdobia súviseli s toxicitou apremilastu u mláďat (zníženie hmotnosti mláďat a životaschopnosti mláďat) a/alebo s nedostatkom materskej starostlivosti (vyšší výskyt mláďat bez mlieka v žalúdku). Všetky účinky na vývoj boli pozorované počas prvého týždňa postnatálneho obdobia; v priebehu zostávajúceho obdobia pred a po odstavení neboli pozorovaní žiadne účinky súvisiace s apremilastom, vrátane parametrov pohlavného dozrievania, chovania, párenia, fertility a maternice. NOEL u myší pre toxicitu pre matky a F1 generáciu bola 10 mg/kg/deň (1,3-násobok klinickej hodnoty AUC).

#### Štúdie karcinogenity

Štúdie karcinogenity u myší a potkanov nepreukázali žiadne karcinogénne účinky súvisiace s liečbou apremilastom.

#### Štúdie genotoxicity

Apremilast nie je genotoxický. Apremilast nevyvolával mutácie v Amesovom teste alebo chromozomálne aberácie v kultivovaných ľudských lymfocytoch z periférnej krvi s metabolickou aktiváciou alebo bez nej. Apremilast nebol pri dávkach do 2 000 mg/kg/deň klastogénny v *in vivo* mikronukleárnom teste u myší.

#### Iné štúdie

Nebol preukázaný žiadny potenciál k imunotoxicite, podráždeniu kože alebo fototoxicite.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát.

#### Filmový obal

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (3350)  
mastenec  
červený oxid železitý (E172).

20-mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E172).

30-mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmom obalené tablety (balenie na začatie liečby)

Blistre z PVC/hliníkovej fólie s obsahom 27 filmom obalených tabliet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

Blistre z PVC/hliníkovej fólie s obsahom 14 filmom obalených tabliet, v baleniach po 56 a 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmom obalené tablety (balenie na začatie liečby)  
EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmom obalené tablety  
EU/1/14/981/002 – balenie s obsahom 56 tabliet  
EU/1/14/981/003 – balenie s obsahom 168 tabliet

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holandsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Skladacie puzdro obsahujúce 2-týždenné balenie na začatie liečby

### 1. NÁZOV LIEKU

Otezla 10 mg filmom obalené tablety  
Otezla 20 mg filmom obalené tablety  
Otezla 30 mg filmom obalené tablety  
apremilast

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg alebo 30 mg apremilastu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta  
Balenie na začatie liečby

Každé balenie 27 filmom obalených tabliet na 2-týždennú liečbu obsahuje:  
4 filmom obalené tablety po 10 mg  
4 filmom obalené tablety po 20 mg  
19 filmom obalených tabliet po 30 mg

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

1. týždeň

2. týždeň

1. deň – 7. deň

8. deň – 14. deň

*Symbol slnka pre rannú dávku*

*Symbol mesiaca pre večernú dávku*

Informácie o dennom dávkovaní sú uvedené v skladacom puzdre.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/981/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

## **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister (informácie vytlačené priamo na príslušné skladacie puzdro s nepotlačeným blistrom uzavretým vo vnútri).**

**1. NÁZOV LIEKU**

Otezla 10 mg tablety  
Otezla 20 mg tablety  
Otezla 30 mg tablety

apremilast

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MUSIA BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

### 1. NÁZOV LIEKU

Otezla 30 mg filmom obalené tablety  
apremilast

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/981/002 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/14/981/003 168 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Otezla 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Otezla 30 mg tablety  
apremilast

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Otezla 10 mg filmom obalené tablety**

**Otezla 20 mg filmom obalené tablety**

**Otezla 30 mg filmom obalené tablety**

apremilast

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Otezla a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Otezlu
3. Ako užívať Otezlu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Otezlu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Otezla a na čo sa používa**

#### **Čo je Otezla**

Otezla obsahuje účinnú látku "apremilast". Tá patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory fosfodiesterázy 4, ktoré pomáhajú znížiť zápal.

#### **Na čo sa Otezla používa**

Otezla sa používa na liečbu dospelých s nasledujúcimi ochoreniami:

- **Aktívna psoriatická artritída** - ak nemôžete použiť iný liek nazývaný "antireumatický liek modifikujúci ochorenie" (z angl. slova Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) alebo ak ste niektorý z týchto liekov vyskúšali a neúčinkoval u vás.
- **Stredne ťažká až ťažká chronická ložisková psoriáza** - ak nemôžete použiť jednu z nasledujúcich terapií alebo ak ste vyskúšali jednu z týchto terapií a neúčinkovala u vás:
  - fototerapia – liečba, pri ktorej sú niektoré oblasti kože vystavené ultrafialovému svetlu
  - systémová terapia – liečba, ktorá má vplyv skôr na celé telo ako len na jednu oblasť, ako napríklad liek "cyklosporín", "metotrexát" alebo "psoralen".

#### **Čo je psoriatická artritída**

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, zvyčajne sprevádzané psoriázou, zápalovým ochorením kože.

## Čo je ložisková psoriáza

Psoriáza je zápalové ochorenie kože, ktoré môže spôsobiť začervenané, šupinaté, zhrubnuté, svrbivé a bolestivé ložiská na koži a môže tiež postihnúť vašu vlasovú pokožku a nechty.

## Ako Otezla pôsobí

Psoriatická artritída a psoriáza sú zvyčajne celoživotné ochorenia a v súčasnosti neexistuje žiadna liečba. Otezla pôsobí tým, že v tele znižuje aktivitu enzýmu nazývaného "fosfodiesteráza 4", ktorá je zapojená do procesu zápalu. Znížením aktivity tohto enzýmu môže Otezla pomôcť kontrolovať zápal spojený so psoriatickou artritídou a psoriázou, a tým znižovať príznaky a prejavy týchto stavov.

U psoriatickej artritídy vedie liečba Otezlou k zlepšeniu opuchnutých a bolestivých kĺbov a môže zlepšiť vaše celkové telesné funkcie.

U psoriázy vedie liečba Otezlou k zníženiu psoriatických kožných ložísk a iných kožných príznakov a prejavov ochorenia.

Bolo tiež preukázané, že Otezla zlepšuje kvalitu života u pacientov so psoriázou alebo psoriatickou artritídou. To znamená, že dopad vášho zdravotného stavu na každodenné činnosti, vzťahy a ďalšie faktory by mal byť menší, ako tomu bolo pred liečbou.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Otezlu

### Neužívajte Otezlu:

- ak ste alergický na apremilast alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Otezlu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### Príznaky, ktoré by ste si mali všimnúť

Ak sa váš lekár domnieva, že máte podváhu, a vy zaznamenáte neúmyselný pokles telesnej hmotnosti v priebehu liečby Otezlou, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak máte závažné problémy s obličkami, potom je odporúčaná dávka Otezly 30 mg **raz denne (ranná dávka)**. Váš lekár vám poradí, ako zvyšovať dávku, keď začínate prvýkrát užívať Otezlu.

Pred začatím liečby Otezlou informujte svojho lekára o výskyte príznakov zhoršujúcej sa depresie so samovražednými myšlienkami alebo správaním, obzvlášť v prípade, že beriete ďalšie lieky, pretože niektoré z nich môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu týchto vedľajších účinkov. Mali by ste vy alebo ošetrojúca osoba okamžite informovať lekára v prípade akýchkoľvek zmien správania, nálady a výskytu samovražedných myšlienok. Môžete zaznamenať tiež nespavosť alebo depresívnu náladu.

Ak máte silnú hnačku, nevoľnosť alebo vraciate, obráťte sa na svojho lekára.

### Deti a dospelí

Otezla nebola hodnotená u detí a dospelých, preto sa jej použitie u detí a dospelých vo veku do 17 rokov neodporúča.

### **Iné lieky a Otezla**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu a rastlinných prípravkov. Je to preto, že Otezla môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré iné lieky tiež môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Otezla.

Predtým, ako užijete Otezlu, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi najmä, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- rifampicín – antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy;
- fenytoín, fenobarbital a karbamazepín - lieky používané na liečbu záchvatov alebo epilepsie;
- ľubovník bodkovaný – rastlinný liek na miernu úzkosť a depresiu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Existuje len málo údajov o účinkoch Otezly v tehotenstve. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť a počas liečby Otezlou musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Nemali by ste používať Otezlu počas dojčenia.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Otezla nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Otezla obsahuje laktózu**

Otezla obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Otezlu**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Akú dávku užívať**

- Keď začnete prvýkrát užívať Otezlu, dostanete "balenie na začatie liečby", ktoré obsahuje všetky dávky, ako je uvedené v tabuľke nižšie.
- "Balenie na začatie liečby" je jasne označené, aby sa zabezpečilo, že budete mať správne tablety v správny čas.
- Vaša liečba sa začne pri nižšej dávke a postupne sa bude zvyšovať v priebehu prvých 6 dní liečby.
- "Balenie na začatie liečby" bude tiež obsahovať dostatok tabliet pre ďalších 8 dní v odporúčanej dávke (7. -14. deň).
- Odporúčaná dávka je 30 mg dvakrát denne po dokončení titračnej fázy - jedna 30-mg dávka ráno a jedna 30-mg dávka večer, približne v 12-hodinovom odstupe, s jedlom alebo bez jedla.
- To je celková denná dávka 60 mg. Na konci 6. dňa dosiahnete túto odporúčanú dávku.
- Po dosiahnutí odporúčanej dávky dostanete vo svojich predpísaných baleniach len tablety so silou 30 mg. Túto fázu postupného zvyšovania dávky budete musieť prejsť iba raz, a to i v prípade, že budete opäť začínať s liečbou.

<b>Deň</b>	<b>Ranná dávka</b>	<b>Večerná dávka</b>	<b>Celková denná dávka</b>
------------	--------------------	----------------------	----------------------------

<b>1. Deň</b>	10 mg (ružová)	<b>Neužívajte dávku</b>	10 mg
<b>2. Deň</b>	10 mg (ružová)	10 mg (ružová)	20 mg
<b>3. Deň</b>	10 mg (ružová)	20 mg (hnedá)	30 mg
<b>4. Deň</b>	20 mg (hnedá)	20 mg (hnedá)	40 mg
<b>5. Deň</b>	20 mg (hnedá)	30 mg (béžová)	50 mg
<b>6. Deň a ďalšie dni</b>	30 mg (béžová)	30 mg (béžová)	60 mg

### **Ľudia s ťažkým ochorením obličiek**

Ak máte ťažké ochorenie obličiek, potom je odporúčaná dávka Otezly 30 mg **raz denne (ranná dávka)**. Váš lekár vám poradí, ako zvyšovať dávku, keď začínate užívať Otezlu.

### **Ako a kedy užívať Otezlu**

- Otezla je určená na perorálne použitie.
- Tablety prehltajte celé, najlepšie s vodou.
- Tablety môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Užite Otezlu v približne rovnaký čas každý deň, jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

Ak sa váš stav nezlepší po šiestich mesiacoch liečby, obráťte sa na svojho lekára.

### **Ak užijete viac Otezly, ako máte**

Ak užijete viac Otezly, ako máte, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu.

### **Ak zabudnete užiť Otezlu**

- Ak vynecháte dávku Otezly, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete. Ak sa blíži čas pre nasledujúcu dávku, zabudnutú dávku vynechajte. Užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Otezlu**

- Pokračujte v užívaní Otezly až dovtedy, kým vám váš lekár nepovie, aby ste prestali.
- Neprestaňte užívať Otezlu bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Menej často bol hlásený výskyt samovražedných myšlienok a správania (vrátane samovraždy). V prípade výskytu akýchkoľvek depresívnych nálad, samovražedných myšlienok alebo správania informujte lekára. Môžete tiež zaznamenať nespavosť (časté) alebo depresívnu náladu (časté).

### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)**

- hnačka
- nevoľnosť

### **Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- kašeľ
- bolesť chrbta
- vracanie
- pocit únavy
- bolesť žalúdka
- strata chuti do jedla
- časté pohyby čriev
- problémy so spánkom (nespavosť)
- poruchy trávenia alebo pálenie záhy
- bolesť hlavy, migréna alebo tenzná (tlaková) bolesť hlavy
- infekcie horných dýchacích ciest ako je prechladnutie, nádcha, infekcie prinosových dutín
- zápal a opuch priedušiek vo vašich pľúcach (bronchitída)
- prechladnutie (nazofaryngitída)
- depresia

### **Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- vyrážka
- žihľavka (urtikária)
- úbytok hmotnosti
- alergická reakcia
- krvácanie do čriev alebo do žalúdka
- samovražedné myšlienky alebo správanie

### **Neznáme vedľajšie účinky** (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- závažná alergická reakcia (môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže viesť k ťažkostiam s dýchaním alebo prehĺtaním)

Ak máte 65 rokov alebo viac, môže vám hroziť vyššie riziko komplikácií vo forme silnej hnačky, nevoľnosti alebo vracania.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Otezlu**

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, skladacom puzdre alebo na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo známky manipulácie s obalom lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Otezla obsahuje

- Liečivo je apremilast.
- Otezla 10 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.
- Otezla 20 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.
- Otezla 30 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.
  
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
- Filmový obal tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol (3350), mastenec, červený oxid železitý (E172).
- 20-mg filmom obalená tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172).
- 30-mg filmom obalená tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Otezla a obsah balenia

Otezla 10 mg filmom obalená tableta je ružová, filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s “APR” vyrytým na jednej strane a “10” na opačnej strane.

Otezla 20 mg filmom obalená tableta je hnedá, filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s “APR” vyrytým na jednej strane a “20” na opačnej strane.

Otezla 30 mg filmom obalená tableta je béžová, filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s “APR” vyrytým na jednej strane a “30” na opačnej strane.

### Veľkosť balenia

- Balenie na začatie liečby je skladacie puzdro obsahujúce 27 filmom obalených tabliet: 4 x 10-mg tablety, 4 x 20-mg tablety a 19 x 30-mg tablety.
- Štandardné jednoslačné balenie obsahuje 56 x 30-mg filmom obalených tabliet.
- Štandardné trojmesačné balenie obsahuje 168 x 30-mg filmom obalených tabliet.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.