

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Apremilast Accord 10 mg filmdobletta

10 mg apremilasztot tartalmaz filmdoblettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

67 mg laktózt tartalmaz filmdoblettánként (laktóz-monohidrát formájában).

Apremilast Accord 20 mg filmdobletta

20 mg apremilasztot tartalmaz filmdoblettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

133 mg laktózt tartalmaz filmdoblettánként (laktóz-monohidrát formájában).

Apremilast Accord 30 mg filmdobletta

30 mg apremilasztot tartalmaz filmdoblettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

200 mg laktózt tartalmaz filmdoblettánként (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdobletta (dobletta).

Apremilast Accord 10 mg filmdobletta

Rózsaszín, rombusz alakú, mindkét oldalán domború felületű filmdobletta egyik oldalán „A1” bevéséssel, a másik oldala sima. A dobletta mérete körülbelül 8 × 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmdobletta

Barna, rombusz alakú, mindkét oldalán domború felületű filmdobletta egyik oldalán „A2” bevéséssel, a másik oldala sima. A dobletta mérete körülbelül 10 × 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmdobletta

Bézs színű, rombusz alakú, mindkét oldalán domború felületű filmdobletta egyik oldalán „A3” bevéséssel, a másik oldala sima. A dobletta mérete körülbelül 12 × 6 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Arthritis psoriatica

Az Apremilast Accord önmagában vagy a betegségfolyást módosító antireumatikus gyógyszerekkel (Disease Modifying Anthirheumatic Drugs – DMARDs) kombinációban, aktív arthritis psoriatica (PsA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegek számára, akik a korábbi DMARD-terápiára nem reagáltak kellő mértékben, vagy nem tolerálták azt (lásd 5.1 pont).

Psoriasis

Az Apremilast Accord közép súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban (PSOR) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik az egyéb szisztémás terápiára, köztük ciklosporinra, metotrexátra vagy pszoralénre és ultraibolya-A fényre (PUVA) nem reagáltak, illetve akiknél ezekkel szemben ellenjavallat vagy intolerancia áll fenn.

Gyermekekori psoriasis

Az Apremilast Accord közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott 6 éves kortól a legalább 20 kg testtömegű, szisztémás terápiára alkalmas gyermekek és serdülők esetében.

Behçet-kór

Az Apremilast Accord a Behçet-kór (Behçet disease – BD) miatt kialakult szájfekélyben szenvedő, szisztémás terápiára alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Apremilast Accord-kezelést csak a psoriasis, az arthritis psoriatica vagy a Behçet-kór diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdheti meg.

Adagolás

Arthritis psoriaticában, psoriasisban vagy Behçet-kórban szenvedő felnőttek

Felnőttek esetében az apremilaszt ajánlott adagja naponta kétszer 30 mg szájon át bevéve. Szükséges egy kezdeti dózistitrlási rend, amelyet az alábbi 1. táblázat mutat be.

1. táblázat: Dózistitrlási rend felnőtteknek

1. nap		2. nap		3. nap		4. nap		5. nap		6. nap és azt követően	
Reggel		Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek és serdülők

6 éves korú vagy annál idősebb, közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek és serdülők esetében az apremilaszt ajánlott dózisa a testtömegtől függ. Az apremilaszt ajánlott dózisa 20 mg naponta kétszer, szájon át alkalmazva a legalább 20 kg, de kevesebb, mint 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, illetve 30 mg naponta kétszer, szájon át alkalmazva a legalább 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, az alábbi 2. táblázatban jelzett kezdeti dózistitrlási rend szerint.

2. táblázat: Dózistitrálási rend gyermekeknek és serdülőknek

Testtömeg	1. nap	2. nap		3. nap		4. nap		5. nap		6. nap és azt követően	
	Reggel	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este	Reggel	Este
Legalább 20 kg, de kevesebb, mint 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg vagy annál több	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Minden javallatban (psoriasisban szenvedő felnőtteknél és gyermekeknél, arthritis psoriaticában, Behçet-kórban)

A kezdeti dózistitrálást követően nincs szükség újratitrálásra.

Az apremilaszt ajánlott dózisát naponta kétszer, körülbelül 12 órás eltéréssel (reggel és este), étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

Amennyiben a betegek kihagynak egy adagot, a lehető leghamarabb be kell venniük a következő adagot. Ha ez közel van a következő adag időpontjához, akkor a kimaradt adagot nem szabad bevenniük, és a következő adagot a szokásos időpontban kell bevenniük.

Kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok során a legnagyobb javulást a PsA és a PSOR esetében a kezelés első 24 hetében, a BD esetében a kezelés első 12 hetében figyelték meg. Amennyiben a betegnél ezen időszak elteltével nem tapasztalhatók terápiás előny jelei, a kezelést újra kell értékelni. A betegnél rendszeres időközönként értékelni kell a kezelésre adott választ.

Különleges betegcsoportokIdősek

Nincs szükség dózismódosításra ebben a betegcsoportban (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek*Arthritis psoriaticában, psoriasisban vagy Behçet-kórban szenvedő felnőttek*

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőttek esetében nem szükséges a dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban szenvedő (a kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján meghatározva kevesebb mint 30 ml/perc) felnőttek esetében az apremilaszt adagját napi egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. Ebben a csoportban az apremilaszt kezdeti titrálását az 1. táblázatban szereplő dózistitrálási rendből csak a reggeli adagok alkalmazásával javasolt végezni, és az esti adagokat ki kell hagyni (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos, illetve súlyos psoriasisban szenvedő gyermekek és serdülők

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, 6 éves korú vagy annál idősebb, gyermekek és serdülők esetében nem szükséges a dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban (a Cockcroft–Gault-egyenlet alapján meghatározott kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc) szenvedő, 6 éves korú vagy annál idősebb gyermekek és serdülők esetében a dózismódosítás javasolt. Az apremilaszt dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni a legalább 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, illetve naponta egyszer 20 mg-ra kell csökkenteni a legalább 20 kg, de 50 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében. Ezekben a csoportokban az apremilaszt kezdeti titrálását a fenti 2. táblázatban szereplő dózistitrálási rendből csak a megfelelő testtömeg-kategóriára vonatkozóan, a reggeli adagok alkalmazásával javasolt végezni, és az esti adagokat ki kell hagyni.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a dózismódosítás (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, 6 évesnél fiatalabb vagy 20 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében, illetve más gyermekgyógyászati javallatokban nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Apremilast Accord szájon át alkalmazandó. A filmtablettát egészben kell lenyelni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hasmenés, hányinger és hányás

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak az apremilaszt alkalmazásához társuló súlyos hasmenésről, hányingerről és hányásról. Az események többsége a kezelés első néhány hetében fordult elő. Néhány esetben a betegek kórházi ellátásra szorultak. A 65 éves vagy idősebb betegeknél magasabb lehet a szövődmények kockázata. Ha a betegnél súlyos hasmenés, hányinger vagy hányás lép fel, az apremilaszt-kezelés leállítása válhat szükségessé.

Pszichiátriai kórképek

Az apremilaszt alkalmazásához pszichiátriai kórképek – például insomnia, szorongás, megváltozott hangulat és depressio – fokozott kockázata társul. A forgalomba hozatalt követően öngyilkossági gondolatokat és magatartást – beleértve a befejezett öngyilkosságot – figyeltek meg betegeknél, függetlenül attól, hogy a kórelőzményükben szerepelt-e depressio (lásd 4.8 pont). Az apremilaszt-kezelés megkezdésével, illetve folytatásával járó kockázatokat és előnyöket gondosan mérlegelni kell, ha a betegnél korábban már előfordultak vagy jelenleg is előfordulnak pszichiátriai tünetek, vagy ha egyidejűleg egyéb, olyan gyógyszerekkel is terveznek kezelést, amelyek valószínűleg szintén pszichiátriai eseményeket okozhatnak. A betegeket és gondozóikat fel kell szólítani arra, hogy minden viselkedés- vagy hangulatváltozás vagy bármilyen öngyilkossági gondolat esetén értesítsék a gyógyszer felíró orvost. Ha a betegnél új pszichiátriai tünetek lépnek fel vagy meglévő tünetek súlyosbodnak, illetve ha öngyilkossági gondolatokat vagy öngyilkossági kísérletet azonosítanak, akkor javasolt abbahagyni az apremilaszt-kezelést.

Súlyos vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőttek esetében az Apremilast Accord adagját naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A súlyos vesekárosodásban szenvedő, 6 éves korú vagy annál idősebb gyermekek és serdülők esetében az apremilaszt dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni a legalább 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, illetve naponta egyszer 20 mg-ra kell csökkenteni a legalább 20 kg, de kevesebb, mint 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Normálnál kisebb testtömegű betegek

A kezelés kezdetén a normálnál kisebb testtömegű betegeknek és azoknak a gyermekeknek és serdülőknek, akiknek a testtömegindexe az alsó határértéken van, rendszeresen ellenőriztetniük kell a testtömegüket. Tisztázatlan és klinikailag jelentős fogyás esetén a beteg orvosi kivizsgálása szükséges, és megfontolandó a kezelés abbahagyása.

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetés:

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az erős citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim induktor rifampicin apremilasztal együtt történő alkalmazása az apremilaszt szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezte, ami az apremilaszt hatásosságának csökkenését idézheti elő. Ezért erős CYP3A4 enziminduktorok (például rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin, illetve közöséges orbáncfű) apremilasztal együtt történő alkalmazása nem javasolt. Az apremilaszt és rifampicin ismételt adagjainak egyúttadása az apremilaszt plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének (AUC) kb. 72%-os és maximális plazmakoncentrációjának (c_{max}) kb. 43%-os csökkenését eredményezte. Erős CYP3A4-induktorokkal (például rifampicinnel) egyidejűleg alkalmazva csökken az apremilaszt-expozíció, és ez mérsékeltebb klinikai választ eredményezhet.

Klinikai vizsgálatokban az apremilasztot lokális terápiával (például kortikoszteroidokkal, kőszénkátrány tartalmú samponnal és a fejbőrön alkalmazandó szalicilsavas készítményekkel) és UVB fényterápiával egyidejűleg alkalmazták.

A ketokonazol és az apremilaszt között nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás. Az apremilaszt adható erős CYP3A4-gátlóval, például ketokonazzal együtt.

Arthritis psoriaticában szenvedő betegeknel nem volt farmakokinetikai kölcsönhatás az apremilaszt és a metotrexát között. Az apremilaszt adható metotrexáttal együtt.

Az apremilaszt és az etinilösztadiol és norgesztimát tartalmú orális fogamzásgátlók között nem volt farmakokinetikai kölcsönhatás. Az apremilaszt adható orális fogamzásgátlókkal együtt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A kezelés elkezdése előtt a terhességet ki kell zárni. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt bekövetkező terhesség megelőzése érdekében.

Terhesség

Az apremilaszt terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az apremilaszt terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A jelenleg ajánlott legmagasabb humán dózis feletti adagokban alkalmazva az apremilaszt terhességre gyakorolt hatásai közé tartozott az embriófóális veszteség egereknél és majmoknál, valamint a csökkent magzati testtömeg és elhúzódo

csontosodás egereknél. Nem figyeltek meg ilyen hatásokat, amikor az állatot érő expozíció a klinikai expozíció 1,3-szerese volt (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Az apremilaszt kimutatták szoptató egerek tejében (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy az apremilaszt vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott gyermekre vonatkozó kockázat nem zárható ki, ezért az apremilaszt szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán termékenységi adatok. Egereken végzett állatkísérletekben nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt hatásokat hímek esetében a klinikai expozíció 3-szorosának megfelelő, nőstények esetében pedig a klinikai expozícióval egyenértékű expozíció mellett. A preklinikai termékenységi adatokat illetően lásd az 5.3 pontot.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az apremilaszt nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A PsA-ban és PSOR-ban szenvedő felnőtteknél az apremilasztal kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások gastrointestinalis (GI) rendellenességek, köztük hasmenés (15,7%) és hányinger (13,9%). A leggyakrabban jelentett egyéb mellékhatások közé tartoztak a felső légúti fertőzések (8,4%), a fejfájás (7,9%) és a tenziós fejfájás (7,2%), amelyek többnyire enyhe-közepes súlyosságúak.

A BD-ben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazott apremilaszt esetében leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés (41,3%), hányinger (19,2%), fejfájás (14,4%), felső légúti fertőzés (11,5%), gyomortáji fájdalom (8,7%), hányás (8,7%) és a hátfájás (7,7%) voltak, és többnyire enyhe-mérsékelt súlyosságúak voltak.

A gyomor-bélrendszeri mellékhatások általában a kezelés első 2 hetében fordultak elő, és általában 4 héten belül rendeződtek.

Túlérzékenységi reakciók „nem gyakori” gyakorisággal fordultak elő (lásd 4.3 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az apremilasztal kezelt felnőtteknél észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra, minden mellékhatás esetében szervrendszer és gyakoriság szerint. Az egyes szervrendszerekben és gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A felnőttekre vonatkozó gyógyszer mellékhatásokat az apremilaszt klinikai fejlesztési programjából és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó adatok alapján határozták meg. A gyógyszer mellékhatások gyakoriságai azoknak a gyakoriságoknak felelnek meg, amelyeket az apremilaszt-karon jelentettek a négy III. fázisú, arthritis psoriaticában (PsA) (n = 1945), vagy a két III. fázisú, psoriasisban (PSOR) (n = 1184) és a III. fázisú, Behçet-kórban (BD) (n = 207) végzett vizsgálatok során. Bármely adathalmazból származó legmagasabb gyakoriságot a 3. táblázat mutatja be.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Az arthritis psoriaticában (PsA), psoriasisban (PSOR) és Behçet-kórban (BD) tapasztalt mellékhatások összefoglalása

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés ^a
	Gyakori	Bronchitis
		Nasopharyngitis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent étvágy*
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Insomnia
		Depressio
	Nem gyakori	Suicid gondolatok és magatartás
		Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás*, ^a
	Gyakori	Migrén*
		Tenziós fejfájás*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés*
		Hányinger*
	Gyakori	Hányás*
		Dyspepsia
		Gyakori székletürítés
		Gyomortáji fájdalom*
		Gastrooesophagealis reflux betegség
	Nem gyakori	Gastrointestinalis vérzés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Kiütés
		Urticaria
	Nem ismert	Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Testtömegcsökkenés

*Ezen mellékhatások közül legalább egyet súlyosként jelentettek

^a A PsA és PSOR esetében gyakori előfordulással jelentett

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Pszichiátriai kórképek

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően beszámoltak suicid gondolatok és magatartás nem gyakori eseteiről, míg a forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságról érkezett jelentés. A betegeket és gondozóikat fel kell szólítani arra, hogy értesítsék a gyógyszer felíró orvost, ha bármilyen suicid gondolat merül fel a betegnél (lásd 4.4 pont).

Testtömegcsökkenés

A betegek testtömegét rutinszerűen mérték a klinikai vizsgálatokban. A PsA-ban és a PSOR-ban szenvedő, apremilasztal legfeljebb 52 héten át kezelt felnőtteknél megfigyelt átlagos testtömegcsökkenés 1,99 kg volt. Az apremilaszt-kezelésben részesülő betegek összesen 14,3%-ánál figyeltek meg 5-10% közötti testtömegcsökkenést, míg az apremilaszt-kezelésben részesülő betegek 5,7%-ánál az észlelt testtömegcsökkenés meghaladta a 10%-ot. Ezen betegek egyikénél sem jelentkezett a testtömegcsökkenésből eredő egyértelmű klinikai következmény. Az apremilasztal kezelt betegek összesen 0,1%-a hagyta abba a kezelést a mellékhatásként jelentkező testtömegcsökkenés miatt. A BD-ben szenvedő, az apremilasztal 52 héten át kezelt felnőtteknél megfigyelt átlagos testtömegcsökkenés 0,52 kg volt. Az apremilaszt-kezelésben részesülő betegek összesen 11,8%-ánál figyeltek meg 5-10% közötti testtömegcsökkenést, míg az apremilaszt-kezelésben részesülő betegek 3,8%-ánál az észlelt testtömegcsökkenés meghaladta a 10%-ot. Ezen betegek egyike sem mutatott nyilvánvaló klinikai következményeket a testtömegcsökkenés miatt. Egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést a mellékhatásként jelentkező testtömegcsökkenés miatt.

A kezelés megkezdésekor a normálnál kisebb testtömegű betegekre vonatkozó további figyelmeztetést lásd a 4.4 pontban.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél magasabb lehet a súlyos hasmenés, a hányinger és a hányás kockázata (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Az apremilaszt biztonságosságát májkárosodásban, és arthritis psoriaticában, psoriasisban vagy BD-ben szenvedő betegek esetében nem értékelték.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A PsA, a PSOR vagy a BD klinikai vizsgálatokban az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt a normál veseműködésű betegekéhez. Klinikai vizsgálatokban nem értékelték az apremilaszt biztonságosságát közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban és arthritis psoriaticában, psoriasisban vagy BD-ben szenvedő betegek esetében.

Gyermekek és serdülők

Az apremilaszt biztonságosságát egy 52 hetes klinikai vizsgálatban értékelték 6–17 év közötti, közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (SPROUT vizsgálat). Az apremilasztalnak a vizsgálat során megfigyelt biztonságossági profilja megegyezett a közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtteknél korábban megállapított biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az apremilasztot egészséges egyéneknél 100 mg-os maximális napi összdózisban (napi kétszer 50 mg formájában), 4,5 napon át adva vizsgálták, melynek során dóziskorlátozó toxicitás nem igazolódott. Túladagolás esetén ajánlott monitorozni a betegeknél a mellékhatások bármilyen jelét és tünetét, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni. Túladagolás esetén tüneti és szupportív terápia alkalmazása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA32

Hatásmechanizmus

A szájon át alkalmazható, kismolekulájú foszfodiészteráz-4 (PDE4) inhibitor apremilaszt intracellulárisan fejt ki hatását a proinflammatorikus és antiinflammatorikus mediátorok rendszerének modulálásával. A PDE4 egy ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP)-specifikus PDE, amely gyulladásos sejtekben a domináns PDE. A PDE4-gátlás megemeli az intracelluláris cAMP-szintet, ami viszont a gyulladásos válasz down regulációját indítja el a TNF-alfa, IL-23, IL-17 és egyéb gyulladásos citokinek expressziójának modulálása útján. A ciklikus AMP is modulálja az antiinflammatorikus citokinek, például az IL-10 szintjét. Ezek a proinflammatorikus és antiinflammatorikus mediátorok szerepet játszanak az arthritis psoriaticában és a psoriasisban.

Farmakodinámiás hatások

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az apremilaszt jelentősen módosította, de nem gátolta teljesen az IL-1-alfa, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1-béta, MMP-3 és TNF-alfa plazmafehérjék szintjét. Negyven hetes apremilaszt-kezelést követően csökkenés következett be az IL-17 és IL-23, és növekedés az IL-10 plazmafehérjék szintjében. Psoriasisban szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az apremilaszt csökkentette a laesiók területén a bőr epidermis rétegének vastagságát, a gyulladásos sejtinfiltrációt és a proinflammatorikus gének, köztük az indukálható nitrogén-monoxid szintáz (iNOS), az IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 és IL-8 expresszióját. A Behçet-kórban szenvedő, apremilasztal kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során szignifikáns pozitív összefüggést tapasztaltak a plazma TNF-alfa változása és a klinikai hatásosság között, a szájfekélyek száma alapján mérve.

A napi kétszer 50 mg-ig terjedő adagban alkalmazott apremilaszt egészséges egyéneknél nem nyújtotta meg a QT-intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Arthritis psoriatica

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát 3 hasonló felépítésű, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok) során értékelték olyan felnőtt betegek bevonásával, akiknél kis molekulájú vagy biológiai DMARD-dal végzett korábbi kezelés ellenére aktív PsA állt fenn (≥ 3 duzzadt ízület és ≥ 3 érzékeny ízület). Összesen 1493 beteget randomizáltak és kezelték naponta kétszer, szájon át adott placebóval vagy 20 mg apremilasztal vagy 30 mg apremilasztal.

Az ezekben a vizsgálatokban részt vevő betegeknél legalább 6 hónapja diagnosztizálták a PsA-t. A PALACE 3 vizsgálatban egy minősített psoriasisos bőrlaesio (legalább 2 cm átmérőjű) megléte is a részvétel feltétele volt. Az apremilasztot monoterápiában (34,8%) vagy stabil dózisban alkalmazott kis molekulájú DMARD-okkal kombinációban (65,2%) alkalmazták. A betegek a következő szerek

egyikével vagy közülük többel kombinációban kapták az apremilasztot: metotrexát (MTX, ≤ 25 mg/hét, 54,5%), szulfaszalazin (SSZ, ≤ 2 g/nap, 9,0%) és leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/nap, 7,4%). A biológiai DMARD-okkal, köztük TNF-gátlókkal végzett egyidejű kezelés nem volt megengedett. A 3 vizsgálatba az arthritis psoriatica egyes altípusaiban, köztük szimmetrikus polyarthritisben (62,0%), aszimmetrikus oligoarthritisben (26,9%), distalis interphalangealis (DIP) arthritisben (6,2%), arthritis mutilansban (2,7%) és predomináns spondylitisben (2,1%) szenvedő betegeket vontak be. Eleve fennálló enthesopathiában (63%) vagy eleve fennálló dactylitisben (42%) szenvedő betegeket is bevontak. A betegek összesen 76,4%-át csak kis molekulájú DMARD-dal kezelték korábban, míg a betegek 22,4%-át biológiai DMARD-dal kezelték korábban, közülük 7,8%-nál sikertelen volt a biológiai DMARD-dal végzett korábbi kezelés. A PsA fennállásának medián időtartama 5 év volt.

A vizsgálat felépítése alapján azokat a betegeket, akiknél nem javult legalább 20%-kal a fájdalmas és duzzadt ízületek száma, non-reszpondernek tekintették a 16. heti értékeléskor. Azokat a placebóval kezelt betegeket, akiket non-respondernek ítélték, 1:1 arányban, titkosított módon újrarandomizálták naponta kétszer 20 mg apremilaszt vagy naponta kétszer 30 mg apremilaszt alkalmazására. A 24. héten a placebóval kezelt összes többi beteget átállították naponta kétszer 20 mg vagy 30 mg apremilaszttra. A betegek 52 hetes kezelés után a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok hosszú távú kiterjesztett szakaszaiban nyílt elrendezésben folytathatták a 20 mg vagy 30 mg apremilasztal végzett kezelést összesen legfeljebb 5 éves (260 hét) kezelési időtartam eléréséig.

Az elsődleges végpont az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology – ACR) ACR 20 kritériumai alapján a 16. hétre terápiás választ elérő betegek százalékos aránya volt.

Az apremilasztal végzett kezelés az ACR 20 kritériumok alapján a PsA okozta jelek és tünetek szignifikáns javulását eredményezte a placebóhoz viszonyítva a 16. hétre. A naponta kétszer 30 mg apremilaszt alkalmazása mellett a 16. héten az ACR 20/50/70 kritériumok szerint terápiás választ mutató betegek arányai (a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatban észlelt terápiás válaszok, valamint a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok összesített adatai) a 4. táblázatban szerepelnek. Az ACR 20/50/70 kritériumok szerinti terápiás válaszok a 24. héten is tapasztalhatóak voltak.

A kezdetben napi kétszeri 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált betegek között az ACR 20/50/70 kritériumok szerinti válaszarányok a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok összesített eredményei alapján az 52. hétig fennmaradtak (1. ábra).

4. táblázat: Az ACR szerint reszponder betegek aránya a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatokban és a vizsgálatok összesített adatai alapján a 16. héten.

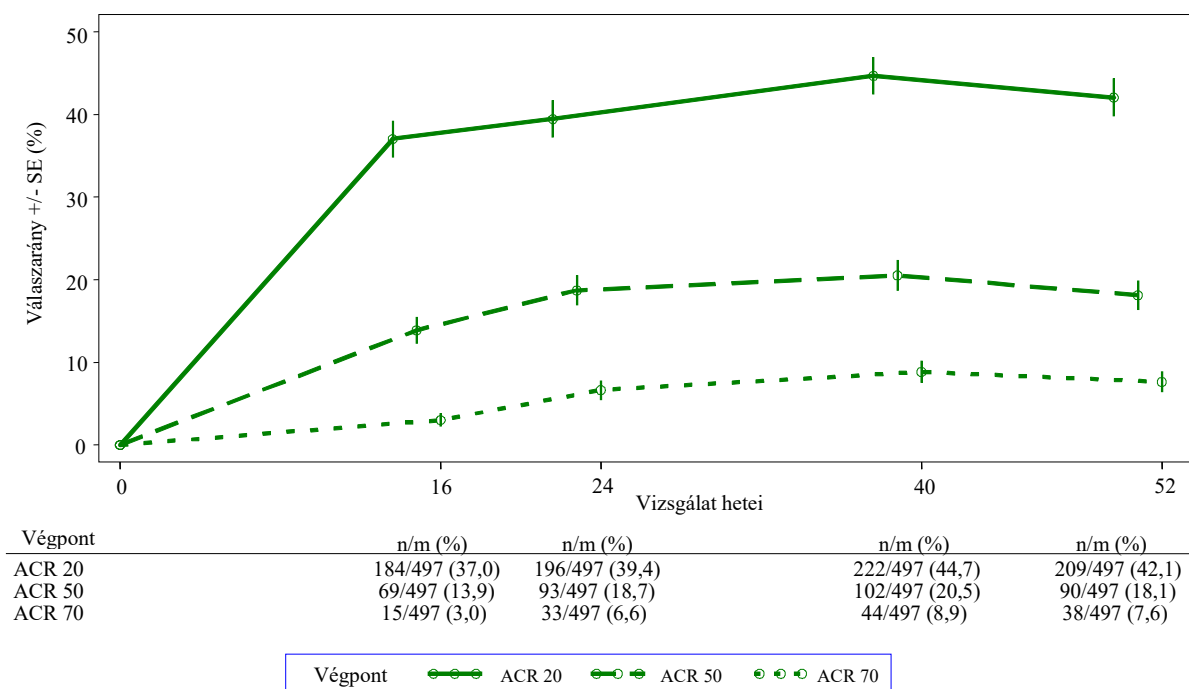
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ÖSSZESÍTVE	
N ^a	Placebo +/- DMARD- ok N = 168	Apremilaszt 30 mg naponta kétszer +/- DMARD-ok N = 168	Placebo +/- DMARD- ok N = 159	Apremilaszt 30 mg naponta kétszer +/- DMARD-ok N = 162	Placebo +/- DMARD- ok N = 169	Apremilaszt 30 mg naponta kétszer +/- DMARD-ok N = 167	Placebo +/- DMARD- ok N = 496	Apremilaszt 30 mg naponta kétszer +/- DMARD- ok N = 497
ACR 20^a								
16. hét	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
16. hét	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
16. hét	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p $\leq 0,01$ apremilaszt vs. placebo összehasonlításakor

** $p \leq 0,001$ apremilaszt vs. placebo összehasonlításakor

^a N a randomizált és kezelt betegek száma

1. ábra Az ACR 20/50/70 responderek aránya az 52. hétig a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok összesített elemzésében (NRI*)



*NRI: Non-responder imputáció. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik az adott időpont előtt abbahagyták a vizsgálatot, illetve azokat, akiknél a responder státusz meghatározásához nem állt rendelkezésre elegendő adat az adott időpontban, a non-responderok közé számították.

A kezdetben napi kétszer 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált 497 beteg közül az 52. héten 375 (75%) beteg még mindig ezt a kezelést kapta. Ezeknél a betegeknél az ACR 20/50/70 kritériumok szerinti válasz az 52. héten sorrendben 57%, 25% és 11% volt. A kezdetben napi kétszeri 30 mg apremilaszt-ra randomizált 497 beteg közül 375 beteg (75%) lépett be a hosszú távú kiterjesztés vizsgálatokba, és közülük 221 beteg (59%) alkalmazta ezt a kezelést még a 260. héten is. Az ACR kritériumok szerinti válasz a hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban akár 5 éven keresztül is fennmaradt.

Az apremilasztal kezelt csoportban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak a DMARD-okkal, köztük metotrexáttal végzett egyidejű kezelésben részesülő, illetve nem részesülő betegek esetében. Azok az előzetesen DMARD-okkal vagy biológiai szerekkel kezelt betegek, akik apremilasztot kaptak, nagyobb ACR 20 választ értek el a 16. hétre, mint a placebót szedő betegek.

A PsA különböző altípusaiban – beleértve a distalis interphalangealis arthritist is – szenvedő betegek esetében hasonló ACR válaszokat figyeltek meg. Az arthritis mutilans és predomináns spondylitis altípusban szenvedő betegek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy érdemi értékelést lehessen végezni.

A PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatban a DAS28 betegségaktivitási skála (Disease Activity Scale) C-reaktív protein (CRP) elemében, valamint azon betegek arányában, akiknél teljesültek a módosított PsA válaszkritériumok (PsARC) az apremilaszt-csoportban a 16. heti értékeléskor nagyobb mértékű volt a javulás a placebocsoportéhoz képest (névleges p -érték: $p \leq 0,0004$, illetve p -érték $\leq 0,0017$, ebben a sorrendben). Ez a javulás a 24. héten is fennállt. Azoknál a betegeknél, akik azt az apremilaszt-kezelést folytatták, amelyre a vizsgálat kezdetén randomizálták őket, a DAS28 (CRP) pontszám és a PsARC válasz az 52. hétig fennmaradt.

Az arthritis psoriaticát jellemző perifériás aktivitási paraméterekben (például duzzadt ízületek száma, fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) és a psoriasis bőrtüneteiben javulás volt

megfigyelhető az apremilasztal kezelt betegeknel a 16. és a 24. héten. Azoknál a betegeknel, akik azt az apremilaszt-kezelést folytatták, amelyre a vizsgálat kezdetén randomizálták őket, ez a javulás az 52. hétig fennmaradt.

A klinikai válasz ugyanezen perifériás aktivitási paraméterek, valamint a psoriasis bőrtünetei tekintetében a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban is fennmaradt az akár 5 éves kezelés alatt.

Fizikális funkció és az egészségfüggő életminőség

Az apremilasztal kezelt betegeknel statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a fizikális funkcióban, amelyet az egészségfelmérő kérdőív rokkantsági indexében (HAQ-DI) a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás placebóval történő összehasonlítása alapján értékelték a 16. héten a PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai alapján. A HAQ-DI pontszámában bekövetkezett javulás a 24. héten is fennmaradt.

A PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatok nyílt elrendezésű fázisának összesített adatelemzése alapján a napi kétszer 30 mg apremilasztal kezelt csoportjában a HAQ-DI pontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett változás -0,333 volt azoknál a betegeknel, akiket kezdetben a napi kétszer 30 mg apremilasztal végzett kezelésre randomizáltak.

A PALACE 1, PALACE 2 és PALACE 3 vizsgálatban a 16. és 24. héten értékelve szignifikáns javulás mutatkozott az apremilasztal kezelt betegeknel a placebóval kezeltékhez képest az egészségfüggő életminőségben, amelyet az SF-36v2 (Short Form Health Survey version 2) fizikális funkció (Physical Functioning, PF) részpontszámában, valamint a FACIT-fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue – *fáradtság*) pontszámában a kiindulási értékekhez képest bekövetkezett változások alapján mérték. Azoknál a betegeknel, akik azt az apremilaszt-kezelést folytatták, amelyre a vizsgálat kezdetén randomizálták őket, a fizikális funkcióban és a FACIT-fatigue pontszámában bekövetkezett javulás az 52. hétig fennmaradt.

A HAQ-DI pontszám és az SF36v2PF részpontszám alapján mérve a fizikális funkció javulása volt észlelhető, valamint a FACIT-fatigue pontszámok is fennmaradtak a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban a legfeljebb 5 éves kezelés alatt.

Felnőttkori psoriasis

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálat) értékelték, melyekbe összesen 1257, a közepesen súlyostól a súlyosig terjedő plakkos psoriasisban szenvedő beteget vontak be, akiknek a testfelületük legalább 10%-a volt érintett, a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) pontszámuk legalább 12, az sPGA (static Physician Global Assessment) pontszámuk pedig legalább 3 (közepesen súlyos vagy súlyos) volt, és akiknél fototerápiát vagy szisztémás terápiát terveztek.

Ezek a vizsgálatok a 32. hétig hasonló felépítésűek voltak. A betegeket mindkét vizsgálatban 2:1 arányban randomizálták napi kétszer 30 mg apremilaszt vagy placebo 16 héten át történő alkalmazására (placebokontrollos fázis), a 16-32. héttől pedig minden beteg napi kétszer 30 mg apremilasztot kapott (fenntartó fázis). A randomizált kezelés-megvonási fázis során (32-52. hét) azokat az eredetileg apremilasztra randomizált betegeket, akik a PASI-pontszámában legalább 75%-os csökkenést (PASI-75) (ESTEEM 1) vagy a PASI-pontszámában legalább 50%-os csökkenést értek el (PASI-50) (ESTEEM 2), újrarandomizálták a 32. héten napi kétszer placebo vagy 30 mg apremilaszt alkalmazására. Azokat a betegeket, akiket placebóra randomizáltak újra, és akiknél megszűnt a PASI-75 válasz (ESTEEM 1) vagy megszűnt a PASI-pontszámában a kiindulási értékhez képest a 32. hétre elért javulás 50%-a (ESTEEM 2), ismételt kezelésben részesítették naponta kétszer 30 mg apremilasztal. Azok a betegek, akik nem érték el a tervezett PASI-választ a 32. hétre, illetve akiket kezdetben placebóra randomizáltak, az apremilaszt-kezelést folytatták az 52. hétig. A vizsgálatok során mindvégig megengedett volt kispotenciálú lokális kortikoszteroidok arcon, hónaljban és lágyéktájon történő alkalmazása, köszénkátrányos sampon használata és/vagy fejbőrön alkalmazandó szalicilsavas készítmények alkalmazása. Ezenkívül a 32. héten azoknak a vizsgálati alanyoknak, akik nem érték el a PASI-75 választ az ESTEEM 1, vagy a PASI-50 választ az ESTEEM 2 vizsgálatban,

megengedték psoriasis elleni helyi terápiák és/vagy fototerápia alkalmazását a napi kétszeri 30 mg apremilasztal végzett kezeléssel felül.

A betegek 52 hetes kezelés után az ESTEEM 1 és az ESTEEM 2 vizsgálatok hosszú távú kiterjesztett szakaszaiban nyílt elrendezésben folytathatták a 30 mg apremilasztal végzett kezelést összesen legfeljebb 5 éves kezelési időtartam (260 hét) eléréséig.

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azoknak a betegeknek az aránya volt, akik elérték a PASI-75 választ a 16. hétre. A fő másodlagos végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik laesiomentes (0) vagy majdnem laesiomentes (1) sPGA-pontszámot értek el a 16. hétre.

Az átlagos kiindulási PASI-pontszám 19,07 volt (medián: 16,80), és a 3-as (közepes) kiindulási sPGA-pontszámmal rendelkező betegek aránya 70,0%, míg a 4-es (súlyos) kiindulási sPGA-pontszámmal rendelkezőké 29,8% volt, emellett a vizsgálat kezdetén a testfelszín átlagosan 25,19%-a volt érintett (medián 21,0%). A psoriasis kezelésére az összes betegnek kb. 30%-a részesült korábban fototerápiában, és 54%-a hagyományos szisztémás és/vagy biológiai terápiában (a sikertelen kezeléseket is beleszámítva), közülük 37% kapott korábban hagyományos szisztémás terápiát és 30% biológiai terápiát. A betegek körülbelül harmada nem részesült korábbi fototerápiában, hagyományos szisztémás vagy biológiai terápiában. A betegek összesen 18%-ának szerepelt a kórelőzményében arthritis psoriatica.

A PASI-50, -75 és -90 választ, valamint a laesiomentes (0) vagy majdnem laesiomentes (1) sPGA-pontszámot elérő betegek arányát az 5. táblázat mutatja be alább. Az apremilasztal (APR) végzett kezelés a placebohoz viszonyítva szignifikáns javulást eredményezett a közepes-súlyos plakkos psoriasisban, amit a 16. héten PASI-75 választ mutató betegek placebohoz viszonyított aránya igazol. A sPGA, PASI-50 és PASI-90 válaszok alapján mérve is klinikai javulást igazoltak a 16. héten. Ezenkívül az apremilasztal terápia előnyt mutatott a psoriasis több megnyilvánulási formája, köztük a viszketés, a körömbetegség, a fejbőrintettség és az életminőséget mérő mutatók tekintetében.

5. táblázat: Klinikai válasz a 16. héten az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatban (FAS^a, LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Napi kétszer 30 mg APR*	Placebo	Napi kétszer 30 mg APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Laesiomentes vagy majdnem laesiomentes sPGA^d, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
A BSA^c százalékos változása (%) átlag ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
A pruritus VAS^f változása (mm), átlag ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
A DLQI^g változása, átlag ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Az SF-36 MCS^h változása, átlag ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ az apremilasztal vs. placebo összehasonlításakor, kivéve az ESTEEM 2 vizsgálatnál a PASI 90-et és az SF-36 MCS változását, amelyeknél sorrendben $p = 0,0042$ és $p = 0,0078$.

^a FAS = teljes elemzési csoport (Full Analysis Set)

^b LOCF= hiányzó adat helyettesítése az utolsó mért adattal (Last Observation Carried Forward)

^c PASI = psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = statikus általános értékelés az orvos által (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = testfelület (Body Surface Area)

^f VAS = vizuális analóg skála (Visual Analog Scale); 0 = a legjobb, 100 = a legrosszabb

^g DLQI = bőrgyógyászati életminőségi mutató (Dermatology Life Quality Index); 0 = a legjobb, 30 = a legrosszabb

^h SF-36 MCS = Egészségügyi kimenetelt vizsgáló, 36 kérdéses egészségfelmérő kérdőív rövidített változata, mentális komponens összefoglaló (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary)

Az apremilaszt klinikai előnyét a kiindulási demográfiai jellemzők és kiindulási klinikai betegségjellemzők alapján meghatározott számos alcsoportban igazolták (beleértve a psoriasis időtartamát és azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében arthritis psoriatica szerepel). Az apremilaszt klinikai előnyét a psoriasis elleni korábbi kezelések alkalmazásától és a psoriasis elleni korábbi kezelésekre adott választól függetlenül igazolták. Az összes testtömeg-tartományban hasonló válaszarányokat figyeltek meg.

Az apremilasztra adott válasz gyors volt, és placebohoz képest szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a 2. hétre a psoriasis okozta jelekben és tünetekben, beleértve a PASI-t, a bőrben jelentkező diszkomfortérzést/fájdalmat és a viszketést. A betegek általában a 16. hétre érték el terápiás választ a PASI alapján, és ez fennmaradt a 32. hétig.

A 32. héten apremilasztra újrarandomizált betegeknél mindkét vizsgálatban változatlanul fennmaradt a PASI-pontszámban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos javulás a randomizált kezelés-megvonási fázis során (6. táblázat).

6. táblázat: A hatás tartóssága a 0. héten napi kétszeri 30 mg APR-kezelésre randomizált és a 32-52. héten napi kétszeri 30 mg APR-kezelésre újrarandomizált vizsgálati alanyok esetében

	Időpont	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Betegek, akik elérték a PASI-75 választ a 32. hétre	Betegek, akik elérték a PASI-50 választ a 32. hétre
A PASI százalékos változása a kiindulási értékhez képest, átlag (%) ± SD^a	16. hét	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. hét	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. hét	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
A DLQI változása a kiindulási értékhez képest, átlag ± SD^a	16. hét	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. hét	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. hét	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
A fejbőrt érintő psoriasis tekintetében 0-ás vagy 1-es PGA (ScPGA) pontszámmal rendelkező vizsgálati alanyok aránya, n/N (%)^b	16. hét	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. hét	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. hét	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Beletartoznak a 32. héten napi kétszer 30 mg APR-kezelésre újrarandomizált vizsgálati alanyok, akiknél rendelkezésre állt egy kiindulási érték és egy kiindulás utáni érték az értékelte vizsgálati héten.

^b Az N azokon, a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyosabb fejbőr-psoriasisban szenvedő vizsgálati alanyokon alapul, akiket a 32. héten újrarandomizáltak napi kétszer 30 mg APR-kezelésre. Azokat a vizsgálati alanyokat, akiknél hiányoztak adatok, a non-reszponderek közé számították.

Az ESTEEM 1 vizsgálatban a 32. héten apremilaszttra újrarandomizált betegek körülbelül 61%-ánál volt tapasztalható PASI-75 válasz az 52. héten. A legalább PASI-75 választ mutató azon betegek közül, akiket a 32. héten placebóra randomizáltak újra, a randomizált kezelés-megvonási fázis során, 11,7% volt PASI-75-reszponder az 52. héten. A PASI-75 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam a placebóra újrarandomizált betegek esetében 5,1 hét volt.

Az ESTEEM 2 vizsgálatban a 32. héten apremilaszttra újrarandomizált betegek körülbelül 80,3%-ánál volt tapasztalható PASI-50 válasz az 52. héten. A legalább PASI-50 választ mutató azon betegek közül, akiket a 32. héten placebóra randomizáltak újra, 24,2% volt PASI-50-reszponder az 52. héten. A PASI-pontszámban a 32. hétre bekövetkezett javulás 50%-ának megszűnéséig eltelt medián időtartam 12,4 hét volt.

A 32. héten végzett randomizált kezelés-megvonás után az ESTEEM 1 vizsgálatban a betegek körülbelül 70%-a, az ESTEEM 2 vizsgálatban pedig a betegek 65,6%-a nyerte vissza a PASI-75 (ESTEEM 1) vagy PASI-50 (ESTEEM 2) választ az apremilaszt-kezelés újraindítását követően. A vizsgálat felépítéséből eredően az ismételt kezelés időtartama változó volt, és a 2,6–22,1 hetes tartományban mozgott.

Az ESTEEM 1 vizsgálatban a vizsgálat kezdetén apremilaszt-kezelésre randomizált azon betegeknek, akik a 32. hétre nem értek el PASI-75 választ, megengedték lokális kezelések és/vagy UVB fototerápia egyidejű alkalmazását a 32. és az 52. hét között. Ezen betegek 12%-a ért el PASI-75 választ az 52. hétre apremilaszt, valamint lokális kezelés és/vagy fototerápia alkalmazása mellett.

Az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatokban a körömpsoriasis súlyossági indexben (Nail Psoriasis Severity Index - NPSI) a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás alapján mérve a 16. héten jelentős javulást (csökkenést) figyeltek meg a körömpsoriasisban az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest ($p < 0,0001$, illetve $p = 0,0052$, ebben a sorrendben). A körömpsoriasisban további javulást figyeltek meg a 32. héten a folyamatosan apremilasztal kezelt betegek esetében.

Az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatokban a fejbőr-psoriasis orvos általi általános értékelésén (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment – ScPGA) a 16. hétre legalább laesiomentes (0) vagy minimális laesio (1) eredményt elérő betegek aránya alapján mérve szignifikáns javulást figyeltek meg a legalább középsúlyos (≥ 3) fejbőr-psoriasisban az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest ($p < 0,0001$ mindkét vizsgálat esetében). A javulás általában megmaradt azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket a 32. héttől az 52. hétig apremilaszt-kezelésre randomizáltak újra (6. táblázat).

Az ESTEEM 1 és ESTEEM 2 vizsgálatokban a bőrgyógyászati életminőségi mutató (Dermatology Life Quality Index - DLQI) és az SF-36v2MCS alapján mérve szignifikáns javulást igazoltak az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest (5. táblázat). A DLQI-pontszámban bekövetkezett javulás fennmaradt az 52. hétig azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiket a 32. héten újra apremilaszt-kezelésre randomizáltak (6. táblázat). Ezenkívül az ESTEEM 1 vizsgálatban az apremilaszt-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezelt betegekhez képest szignifikáns javulás következett be a munkavégzés korlátozottságát mérő indexben (Work Limitations Questionnaire - WLQ-25).

A kezdetben napi kétszeri 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált 832 beteg közül 443 beteg (53%) lépett be az ESTEEM 1 és az ESTEEM 2 vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszaiba, és közülük 115 beteg (26%) állt még kezelés alatt a 260. héten. Azoknál a betegeknél, akik az ESTEEM 1 és az ESTEEM 2 vizsgálatok nyílt elrendezésű kiterjesztett szakaszaiban továbbra is apremilasztot kaptak, a PASI pontszám, az érintett testfelület, a viszketés, a körmök és az életminőség tekintetében észlelt javulás általában akár 5 éven keresztül fennmaradt.

A napi kétszer 30 mg apremilaszt hosszú távú biztonságosságát arthritis psoriaticában és psoriasisban szenvedő betegeknél összesen 5 évig tartó kezelés alatt vizsgálták. Az apremilasztal a nyílt

elrendezésű kiterjesztett vizsgálatokban szerzett hosszú távú tapasztalatok általában hasonlóak voltak az 52 hetes vizsgálatok eredményeihez.

Gyermekkori psoriasis

Multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (SPROUT) végeztek 245 olyan, közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, 6–17 éves korú gyermekeknél és serdülőknél, akik alkalmasak voltak fototerápiára vagy szisztémás terápiára. A bevont betegek sPGA pontszáma ≥ 3 (közepesen súlyos vagy súlyos betegség) volt a testfelület $\geq 10\%$ -os érintettsége és ≥ 12 PASI pontszám mellett, továbbá a psoriasis lokális kezelése nem ért el kívánt eredményt, vagy a psoriasis nem volt alkalmas lokális kezelésre.

A betegeket a 16. hét végéig 2:1 arányban randomizálták vagy apremilaszttra ($n = 163$), vagy placebóra ($n = 82$). A legalább 20 kg, de < 50 kg közötti kiindulási testtömegű betegek naponta kétszer 20 mg apremilasztot vagy naponta kétszer placebót, illetve a ≥ 50 kg kiindulási testtömegű betegek naponta kétszer 30 mg apremilasztot vagy naponta kétszer placebót kaptak. A 16. héten a placebocsoportot apremilaszttra állították át (a kiindulási testtömeg alapján meghatározott dózissal), míg az apremilaszt-csoport az 52. hét végéig továbbra is a gyógyszert kapta (az eredetileg beállított dózissal megfelelően). A betegeknek engedélyezett volt kispotenciálú vagy gyenge lokális kortikoszteroidok alkalmazása az arcon, a hónaljban és az ágyékon, illetve gyógyszert nem tartalmazó hidratáló készítmények alkalmazása a kizárólag testen jelentkező laesiókon.

Az elsődleges végpont a 16. héten sPGA választ (meghatározás szerint laesiomentességre [0] vagy majdnem laesiomentességre [1] utaló pontszám legalább 2 pontos csökkenéssel a kiindulási értékhez képest) elérő betegek aránya volt. A fő másodlagos végpont a 16. héten a PASI 75 választ (legalább 75%-os PASI pontszám csökkenés a kiindulási értékhez képest) elérő betegek aránya volt. A további végpontok a 16. héten azon betegek arányai voltak, akik PASI 50 választ (a PASI pontszám legalább 50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest), PASI 90 választ (a PASI pontszám legalább 90%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest), a gyermekek bőrgyógyászati életminőségi indexében (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) választ (0 vagy 1 CDLQI összpontszám), a testfelület (BSA) érintettsége tekintetében a kiindulási értékhez képest százalékos változást, PASI-pontszámában a kiindulási értékéhez képest százalékos változást, valamint a CDLQI összpontszámában a kiindulási értékhez képest százalékos változást értek el.

A bevont betegek életkora 6 és 17 év között volt 13 éves medián életkor mellett; a betegek 41,2%-a 6 és 11 év közötti, míg a betegek 58,8%-a 12 és 17 év közötti volt. A testfelület kiindulási érintettségének átlaga 31,5% (medián: 26,0%), az átlagos kiindulási PASI pontszám 19,8 (medián: 17,2), valamint a kiinduláskor 3-as (közepesen súlyos) és 4-es (súlyos) sPGA pontszámmal rendelkező betegek aránya 75,5%, illetve 24,5% volt. A bevont betegek 82,9%-a korábban nem kapott hagyományos szisztémás kezelést; 82,4%-uk korábban nem részesült fototerápiában, 94,3%-uk pedig biológiai terápiában.

A 16. heti hatásossági eredményeket a 7. táblázat ismerteti.

7. táblázat: Hatásossági eredmények a 16. héten közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (ITT populáció)

Végpont ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilaszt
Randomizált betegek száma	n = 82	n = 163
sPGA válasz ^b	11,5%	33,1%
PASI-75 válasz ^b	16,1%	45,4%
PASI-50 válasz ^b	32,1%	70,5%
PASI-90 válasz ^b	4,9%	25,2%
Az érintett BSA százalékos változása a kiindulási értékhez képest ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
A CDLQI-pontszám változása a kiindulási értékhez képest ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
≥ 2 kiindulási CDLQI-pontszámmal rendelkező betegek száma	n = 76	n = 148
CDLQI válasz ^b	31,3%	35,4%

BSA = testfelület (*Body Surface Area*); CDLQI = gyermekek bőrgyógyászati életminőségi indexe (*Children's Dermatology Life Quality Index*); ITT = bevélasztás szerinti (*intent to treat*); PASI = psoriasis kiterjedési és súlyossági index (*Psoriasis Area and Severity Index*); sPGA = statikus általános értékelés az orvos által (*Static Physician Global Assessment*);

^a Apremilaszt 20 vagy 30 mg naponta kétszer vs. placebo a 16. héten; az sPGA válasz és a PASI-75 válasz tekintetében a p-érték < 0,0001, a CDLQI válasz (névleges p-érték: 0,5616) kivételével minden más végpont tekintetében a névleges p-érték < 0,01

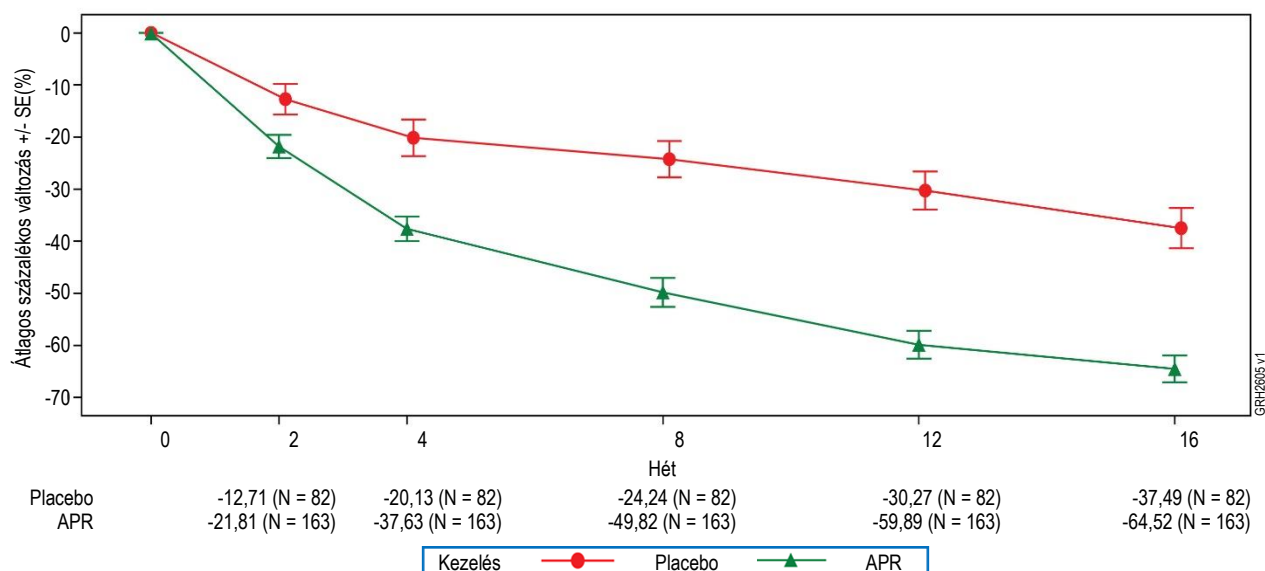
^b A választ elérő betegek aránya

^c A legkisebb négyzetek átlaga +/- standard hiba

^d 0 = legjobb pontszám, 30 = legrosszabb pontszám

A placebokontrollos fázisban az apremilasztal kezelt, illetve a placebóval kezelt betegeknél a PASI-összpontszám kiindulási értékhez viszonyított, átlagos százalékos változását a 2. ábra mutatja be.

2. ábra A PASI-összpontszám százalékos változása a kiindulási értékhez képest a 16. héttel bezárólag (ITT populáció; MI)



ITT = bevélasztás szerinti (*intent to treat*). MI = többszörös imputálás (*multiple imputation*)

Az eredetileg apremilasztal randomizált betegeknél az sPGA válasz, a PASI-75 válasz és a 16. hétre elért többi végpont az 52. hétig fennmaradt.

Behçet-kór

Az apremilaszt biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban (RELIEF) értékelték szájüregi fekélyeket okozó, aktív Behçet-kórban (BD) szenvedő, felnőtt betegeknek. A betegek szájüregi fekélyét korábban legalább egy nem biológiai BD gyógyszerrel kezelték, és alkalmasak voltak a szisztémás terápiára. A BD egyidejű kezelése nem volt megengedett. A vizsgált populáció megfelelt a Nemzetközi Vizsgálati Csoport (International Study Group – ISG) BD kritériumainak, a kórtörténetben bőrelváltozások (98,6%), genitális fekélyek (90,3%), mozgásszervi (72,5%), szemészeti (17,4%), központi idegrendszeri (9,7%) vagy gastrointestinalis manifesztációk (9,2%), epididymitis (2,4%) és az érrendszeri érintettség (1,4%) szerepelt. Súlyos BD, azaz aktív fő szerv érintettsége esetén (például meningoencephalitis vagy tüdőartéria-aneurizma) a beteget kizárták.

Összesen 207 BD-ben szenvedő beteget randomizáltak 1:1 arányban napi kétszer 30 mg apremilaszt ($n = 104$), vagy placebo ($n = 103$) szedésére 12 héten át (placebokontrollos fázis), és a 12-64. hét közötti időszakban az összes beteg naponta kétszer 30 mg apremilasztot kapott (aktív kezelési fázis). A betegek életkora 19-től 72 évig terjedt, 40 év volt az átlagéletkor. A BD átlagos időtartama 6,84 év volt. Minden beteg kórtörténetében szerepelt a visszatérő szájüregi fekély, és legalább 2 szájüregi fekély volt jelen a szűréskor és a randomizáláskor: a szájüregi fekélyek átlagos kiindulási száma az apremilaszt-csoportban 4,2, és a placebo-csoportban 3,9 volt.

Az elsődleges végpont a görbe alatti terület (AUC) volt a szájüregi fekélyek száma tekintetében a kiindulástól a 12. hétig. A másodlagos végpontok között a szájüregi fekélyhez kapcsolódó egyéb értékek is szerepeltek: a szájüregi fekély okozta fájdalom vizuális analóg skála (VAS) alapján értékelve, azon betegek aránya, akiknél megszűnt a szájüregi fekély (teljes válasz), a szájüregi fekély gyógyulási folyamata kezdetéig eltelt idő, és a szájüregi fekély megszűnését a 6. hétig elérő betegek aránya, és akiknél a 12 hetes placebokontrollos kezelési fázis alatt legalább még további 6 hétig nem mutattak ki szájüregi fekélyt egyik viziten sem. Egyéb végpontok közé tartozott a Behçet-kór aktivitási mutatója (Behçet's Syndrome Activity Score – BSAS), a BD jelenlegi aktivitási formája (BD Current Activity Form – BDCAF), ideértve a BD jelenlegi aktivitási mutatóját (BD Current Activity Index – BDCAI), a beteg értékelése a betegség aktivitásáról, a klinikus átfogó értékelése a betegség aktivitásáról és a BD életminőségi kérdőív (BD Quality of Life Questionnaire – BD QoL).

A szájüregi fekélyek mérése

A napi kétszer 30 mg apremilaszt szignifikáns javulást eredményezett a szájüregi fekélyek esetében, amint azt a szájüregi fekélyek száma tekintetében mért AUC igazolja a kiindulástól kezdve a 12. hétig ($p < 0,0001$) a placebohoz képest.

A 12. héten a szájüregi fekélyhez kapcsolódó egyéb értékek szignifikáns javulását mutatták ki.

8. táblázat: A klinikai válasz a szájüregi fekélyek tekintetében a 12. héten a RELIEF vizsgálatban (ITT populáció)

Végpont ^a	Placebo $n = 103$	Apremilaszt 30 mg BID $n = 104$
AUC ^b a szájüregi fekélyek száma esetében a kiindulástól a 12. hétig (MI)	LS átlag 222,14	LS átlag 129,54
A szájüregi fekély okozta fájdalom változása a kiindulási értékhez képest, a VAS skálával mérve ^c a 12. héten (MMRM)	LS átlag -18,7	LS átlag -42,7
Azon betegek aránya, akiknél a szájüregi fekélyek megszűntek a 6. hétig (szájüregi fekély mentesek), és akiknél a 12 hetes placebokontrollos kezelési fázis alatt legalább még további 6 hétig nem mutattak ki szájüregi fekélyt egyik viziten sem.	4,9%	29,8%

A szájüregi fekély megszűnésének medián ideje (hetek) a placebokontrollos kezelési szakaszban	8,1 hét	2,1 hét
A szájüregi fekélyre nézve teljes választ adók aránya a 12. héten (NRI)	22,3%	52,9%
A szájüregi fekélyre nézve részleges választ ^d adók aránya a 12. héten (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = Intent to treat, bevéasztás szerinti; LS = legkisebb négyzetek; MI = többszörös imputálás; MMRM = vegyes hatású modell ismételt mérésekhez; NRI = nem reagáló imputáció; BID = naponta kétszer.

^a p -érték < 0,0001 az összes apremilaszt a placebóval szemben

^b AUC = a görbe alatti terület.

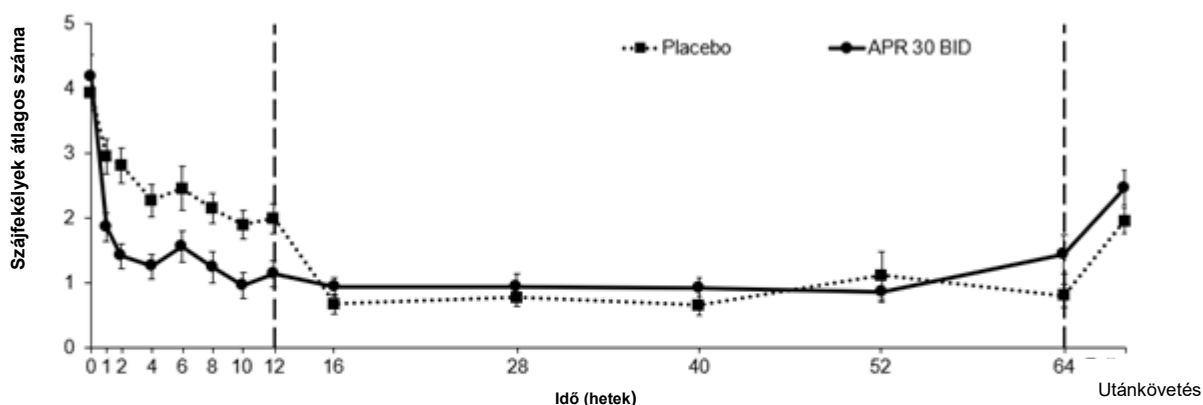
^c VAS = vizuális analóg skála; 0 = nincs fájdalom, 100 = a lehető legrosszabb fájdalom.

^d Szájüregi fekélyre nézve részleges válasz = a szájüregi fekélyek számának $\geq 50\%$ -os csökkenése a kiindulás után (feltáró elemzés); névleges p -érték < 0,0001

Az eredetileg naponta kétszer 30 mg apremilaszt-kezelésre randomizált 104 beteg közül 75 beteg (körülbelül 72%) maradt ezen a kezelési renden a 64. héten. A naponta kétszer 30 mg-os apremilaszt-kezelést kapó csoportban a szájüregi fekélyek átlagos számának és a szájüregi fekély okozta fájdalomnak jelentős csökkenését figyelték meg a placebóval kezelt csoporttal szemben minden viziten, már az 1. héttől kezdve, a 12. hétig a szájüregi fekélyek száma ($p \leq 0,0015$) és a szájüregi fekély okozta fájdalom tekintetében ($p \leq 0,0035$). Azoknál a betegeknél, akiket folyamatosan kezeltek apremilasztal és továbbra is a vizsgálatban maradtak, a szájüregi fekély javulása és a szájüregi fekély okozta fájdalom csökkenése fennmaradt a 64. héten (3. és 4. ábra).

Az eredetileg naponta kétszeri 30 mg apremilaszt-ra randomizált és továbbra is a vizsgálatban maradó betegek körében a szájüregi fekélyre adott teljes-, illetve részleges választ adó betegek aránya a 64. héten is fennmaradt (sorrendben 53,3%, illetve 76,0%).

3. ábra: A szájüregi fekélyek átlagos száma időpontonként 64 héten keresztül (ITT populáció; DAO)



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

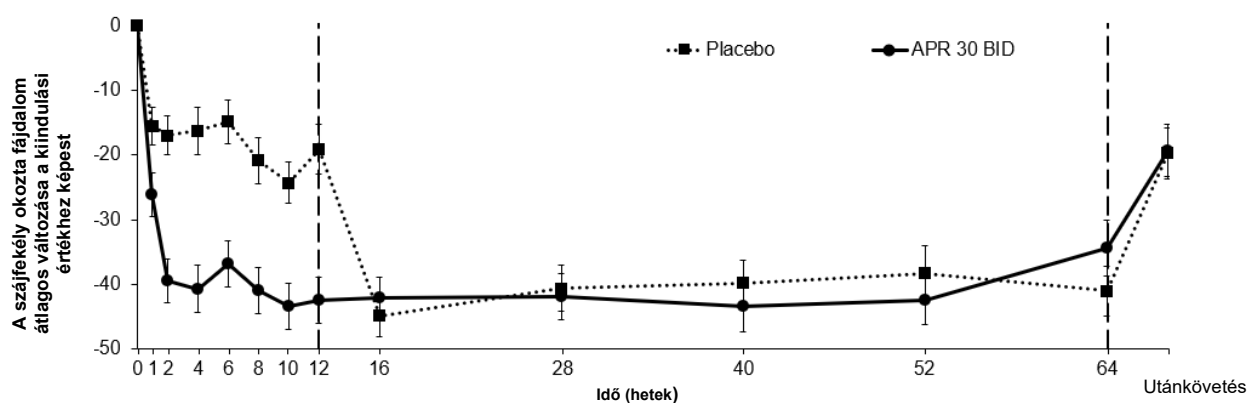
ITT = Intent to treat, bevéasztás szerinti; DAO = Data As Observed (megfigyelt adatok).

APR 30 BID = 30 mg apremilaszt naponta kétszer.

Megjegyzés: A placebo vagy APR 30 mg BID azt a kezelési csoportot jelöli, amelyre a betegeket randomizálták. A placebóval kezelt csoport betegei az APR 30 BID kezelésre váltottak a 12. héten.

Az utánkövetés időpontja a 64. hetet követő 4. hét volt a kezelést befejező betegek esetében, vagy a kezelést a 64. hét előtt befejező betegek esetében a befejezést követő 4. hét volt.

4. ábra: A szájüregi fekély okozta fájdalom átlagos változása a kiindulási értékhez képest vizuális analóg skálán az időpontok szerint 64 héten keresztül (ITT populáció; DAO)



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

APR 30 BID = apremilaszt napi kétszer; ITT = Intent to treat, bevélasztás szerinti; DAO = Data As Observed (megfigyelt adatok)

Megjegyzés: A placebo vagy APR 30 mg BID azt a kezelési csoportot jelöli, amelyre a betegeket randomizálták. A placebóval kezelt csoport betegei az APR 30 BID kezelésre váltottak a 12. héten.

Az utánkövetés időpontja a 64. hetet követő 4. hét volt a kezelést befejező betegek esetében, vagy a kezelést a 64. hét előtt befejező betegek esetében a befejezést követő 4. hét volt.

A Behçet-kór általános aktivitásának csökkenése

A placebóhoz képest a naponta kétszer alkalmazott 30 mg apremilaszt szignifikánsan csökkentette a betegség általános aktivitását, amit a BSAS ($p < 0,0001$) és a BDCAF (BDCAI, a beteg véleménye a betegség aktivitásáról, BDCAI és a klinikus véleménye a betegség aktivitásáról; p -értékek $\leq 0,0335$ mindhárom komponens esetében) értékekben bekövetkező változás igazol a 12. héten a kiindulási értékhez képest.

Az eredetileg naponta kétszeri 30 mg apremilaszt randomizált és továbbra is a vizsgálatban maradó betegek körében mind a BSAS, mind a BDCAF javulása (átlagos változás a kiindulási értékhez viszonyítva) fennmaradt a 64. héten.

Az életminőség javulása

A napi kétszeri 30 mg apremilaszt a placebóval összehasonlítva az életminőség (QoL) szignifikánsan jobb javulását eredményezte a 12. héten, amint azt a BD QoL kérdőív igazolta ($p = 0,0003$).

Az eredetileg naponta kétszeri 30 mg apremilaszt randomizált és továbbra is a vizsgálatban maradó betegek körében a BD QoL javulása fennmaradt a 64. héten.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a Behçet-kórban és arthritis psoriaticában szenvedő gyermekek és serdülők egy vagy több korosztályánál halasztást engedélyezett az apremilaszt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati javallatokban való alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az apremilaszt jól felszívódik, abszolút oralis biohasznosulása megközelítőleg 73%, csúcskoncentrációját a plazmában ($C_{\max}$) körülbelül 2,5 óra medián időtartam ($t_{\max}$) elteltével éri el. Az apremilaszt farmakokinetikája lineáris, a napi 10-100 mg-os dózistartományon belül a dózissal arányosan növekvő szisztémás expozícióval. Az apremilaszt napi egyszeri alkalmazása esetén az akkumuláció minimális, napi kétszeri alkalmazás esetén egészséges egyéneknél kb. 53%, psoriasisos betegeknél pedig kb. 68%. Étkezés közben történő alkalmazás nem módosítja a biohasznosulást, ezért az apremilaszt étkezés közben és étkezéstől függetlenül is adható.

Eloszlás

Az apremilaszt humán plazmafehérjéhez való kötődése körülbelül 68%-os. Az átlagos látszólagos eloszlási térfogata (V_d) 87 l, ami extravascularis eloszlást jelez.

Biotranszformáció

Az apremilaszt nagy mértékben metabolizálódik mind CYP-, mind nem-CYP mediált anyagszerekre, beleértve az oxidációt, a hidrolízist és a konjugációt, ami arra utal, hogy egyetlen eliminációs anyagszereként gátlása valószínűleg nem okoz jelentős gyógyszerkölsönhatást. Az apremilaszt oxidatív metabolizmusát elsősorban a CYP3A4 mediálja, ehhez kisebb mértékben a CYP1A2 és CYP2A6 is hozzájárul. Szájon át történő alkalmazást követően az apremilaszt a fő keringő komponens. Az apremilaszt nagymértékű metabolizmuson megy keresztül, az anyavegyületnek mindössze 3%-a nyerhető vissza a vizeletből és 7%-a a székletből. A fő keringő inaktív metabolit az *O*-demetilált apremilaszt glükuronid konjugátuma (M12). Összhangban azzal, hogy az apremilaszt a CYP3A4 szubsztrátja, az erős CYP3A4-induktor rifampicinnel egyidejű alkalmazás esetén az apremilaszt-expozíció csökkent.

In vitro az apremilaszt nem gátolja, és nem is indukálja a citokróm P450 enzimeket. Ezért a CYP-enzimek szubsztrátjaival együtt adott apremilaszt valószínűleg nem befolyásolja a CYP-enzimek által metabolizált hatóanyagok clearance-ét és expozícióját.

In vitro az apremilaszt a P-glikoprotein szubsztrátja és gyenge inhibitora ($IC_{50} > 50$ mikromoláris), a P-gp által mediált klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatások előfordulása azonban nem várható.

In vitro az apremilaszt csekély mértékű vagy semmilyen gátló hatást ($IC_{50} > 10$ mikromoláris) nem fejt ki az organikus anion transzporter (OAT)1-re és az OAT3-ra, az organikus kation transzporter (OCT)2-re, az organikus anion transzporter polipeptid (OATP)1B1-re és az OATP1B3-ra vagy az emlőrák rezisztencia fehérjére (BCRP), és nem szubsztrátja ezeknek a transzportereknek. Ezért nem valószínű klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás, amikor az apremilaszt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyek ezen transzporterek szubsztrátjai vagy inhibitorai.

Elimináció

Az apremilaszt plazma clearance-e egészséges egyéneknél átlagosan kb. 10 l/óra, megközelítőleg 9 órás terminális eliminációs felezési idővel. Az izotóppal jelölt apremilaszt szájon át történő beadását követően a radioaktivitás kb. 58%-át nyerték vissza a vizeletből és 39%-át a székletből, apremilaszt formájában a radioaktív dózis kb. 3%-át nyerték vissza a vizeletből és 7%-át a székletből.

Idősek

Az apremilasztot vizsgálták egészséges fiatal és idős egyéneknél. Az apremilaszt-expozíció időseknél (65-85 évesek) az AUC alapján kb. 13%-kal magasabb, és a $C_{\max}$ alapján kb. 6%-kal magasabb, mint fiatal egyéneknél (18-55 évesek). 75 év feletti vizsgálati alanyok esetében korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre klinikai vizsgálatokból. Időseknél nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekek és serdülők

Az apremilaszt farmakokinetikáját 6–17 év közötti, közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatban értékelték az ajánlott gyermekgyógyászati adagolási rend mellett (lásd 5.1 pont). A populációs farmakokinetikai elemzés arra következtet, hogy a gyermekgyógyászati adagolási rendet (20 mg vagy 30 mg naponta kétszer, testtömegtől függően) alkalmazó gyermekeknél és serdülőknél az apremilaszt dinamikus egyensúlyi expozíciója (AUC és C_{max}) hasonló volt a felnőttek 30 mg naponta kétszeri alkalmazása mellett mért dinamikus egyensúlyi expozíciójához.

Vesekárosodás

Nincs számottevő különbség az apremilaszt farmakokinetikájában az enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő felnőttek és az egészséges vizsgálati alanyok között (N = 8 mindegyik csoportban). Ezek az eredmények alátámasztják, hogy enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

Nyolc, súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyánál, akiknek apremilaszt egyszeri 30 mg-os dózist adtak be, az apremilaszt AUC-értéke körülbelül 89%-kal, C_{max} -értéke pedig 42%-kal nőtt. Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél (eGFR kevesebb mint 30 ml/perc/1,73 m² vagy CL_{Cr} < 30 ml/perc) az apremilaszt dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. A súlyos vesekárosodásban szenvedő, 6 éves korú vagy idősebb gyermekek és serdülők esetében az apremilaszt dózisát naponta egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni a legalább 50 kg testtömegű gyermekek esetében, illetve naponta egyszer 20 mg-ra kell csökkenteni a legalább 20 kg, de kevesebb, mint 50 kg testtömegű gyermekek esetében (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A közepes vagy súlyos fokú májkárosodás nem befolyásolja az apremilaszt és fő metabolitjának, az M12-nek farmakokinetikáját. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Immuntoxikus, bőrirritáló vagy fototoxikus potenciált nem bizonyítottak.

Termékenység és korai embrionális fejlődés

Egy hím egerekkel végzett fertilitási vizsgálatban az apremilaszt napi 1, 10, 25 és 50 mg/ttkg-os *per os* dózisa nem befolyásolták a hímek fertilitását; a hím fertilitás tekintetében napi 50 mg/ttkg-os adagnál, a klinikai expozíció 3-szorosánál, nagyobb volt az az adag, amely mellett még nem figyeltek meg nemkívánatos hatást (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL).

Egy nőstény egereken, napi 10, 20, 40 és 80 mg/ttkg-os *per os* dózisok alkalmazásával végzett kombinált termékenységi és embríofötális fejlődéstudományi vizsgálatban az ösztrozs-ciklus meghosszabbodását és a párzásig eltelt idő növekedését figyelték meg napi 20 mg/ttkg-os és ennél nagyobb adagok mellett. Ennek ellenére minden egér párosodott és a vemhességi ráta változatlan maradt. A nőstény fertilitás tekintetében napi 10 mg/ttkg (a klinikai expozíciónak megfelelő) volt a maximális adag, amely mellett még nem figyeltek meg hatást (No Observed Effect Level – NOEL).

Embriófötális fejlődés

Egy nőstény egereken, napi 10, 20, 40 és 80 mg/ttkg-os *per os* dózisok alkalmazásával végzett kombinált termékenységi és embríofötális fejlődéstudományi vizsgálatban növekedett az anyaállatok

szívének abszolút és/vagy a relatív tömege napi 20, 40 és 80 mg/ttkg-os dózisok mellett. A korai magzatfelszívódások számának növekedését és az elcsontosodott lábtőcsontok számának csökkenését figyelték meg napi 20, 40 és 80 mg/ttkg-os dózisok mellett. Napi 40 és 80 mg/ttkg-os adagok mellett csökkent magzati testtömeget és a koponya supraoccipitalis csontjának elhúzóódó csontosodását figyelték meg. Az anyai és a magzati fejlődés tekintetében egereknél a NOEL napi 10 mg/ttkg (a klinikai expozíció 1,3-szerese) volt.

Egy majmokkal végzett embriofötális fejlődéstudományi vizsgálatban napi 20, 50, 200 és 1000 mg/ttkg-os *per os* dózisok dóziszfüggő növekedést eredményeztek a prenatalis veszteségben (vetélések) napi 50 mg/ttkg-os és annál nagyobb dózisok esetén. A prenatalis veszteség tekintetében napi 20 mg/ttkg-os adag mellett (a klinikai expozíció 1,4-szerese) nem figyeltek meg a vizsgálati készítmény okozta hatást.

Pre- és posztnatális fejlődés

Egy pre- és posztnatális vizsgálatban apremilasztot adtak szájon át vemhes nőstény egereknek napi 10, 80 és 300 mg/ttkg-os dózisokban a 6. gesztációs naptól a laktáció 20. napjáig. Napi 300 mg/ttkg-os adag mellett az anyai testtömeg és testsúlygyarapodás csökkenését, valamint egy esetben az utódok ellésének nehézsége nyomán bekövetkezett elhullást figyelték meg. Az elléssel kapcsolatos anyai toxicitás fizikai jeleit is megfigyelték egy egér esetében mind a napi 80, mind a 300 mg/ttkg-os dózis mellett. Napi 80 mg/ttkg-os és ennél nagyobb adagok alkalmazása mellett (a klinikai expozíció $\geq 4,0$ -szerese) az utódok megnövekedett peri- és posztnatális elhullását, valamint a laktáció első hetei során az utódok csökkent testtömegét figyelték meg. Az apremilaszt alkalmazásával összefüggésben nem észleltek a vemhesség időtartamára, a gesztációs periódus végén vemhes egerek számára, az ellő egerek számára, vagy a 7. életnapon túl az utódok fejlődésére gyakorolt hatást. A posztnatális időszak első hete során megfigyelt, fejlődésre gyakorolt hatások valószínűleg az apremilaszt utódokra nézve fennálló toxicitásával (az utódok csökkent testtömege és életképessége) és/vagy az anyai gondoskodás hiányával (nagyobb volt annak az incidenciája, hogy az utódok gyomrában nem volt tej) álltak összefüggésben. A fejlődésre gyakorolt összes hatást a posztnatális időszak első hete során figyelték meg. A pre- és posztnatális időszak fennmaradó részében nem figyeltek meg az apremilaszt alkalmazásával összefüggő egyéb hatást, beleértve az ivaréresi, viselkedési, párzási, termékenységi és a méhre vonatkozó paramétereket. Az anyai toxicitás és az F1 generáció tekintetében egereknél napi 10 mg/ttkg (a klinikai AUC 1,3-szerese) volt a NOEL értéke.

Karcinogenitási vizsgálatok

Az egerekkel és patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatok során nem észleltek az apremilaszt-kezeléssel összefüggő karcinogenitásra utaló jelet.

Genotoxicitási vizsgálatok

Az apremilaszt nem genotoxikus. Az apremilaszt nem okozott mutációt egy Ames-tesztben, illetve nem okozott kromoszóma-aberrációt humán perifériás vérből származó tenyésztett lymphocytákban, sem metabolikus aktiváció mellett, sem anélkül. Az apremilaszt egy *in vivo* egér micronucleus tesztben napi 2000 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban nem bizonyult klasztogénnek.

Egyéb vizsgálatok

Immuntoxikus, bőrirritáló vagy fototoxikus potenciált nem bizonyítottak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460)
laktóz-monohidrát
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E572)
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)

Filmbevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
diacetilált monogliceridek (E472a)
vörös vas-oxid (E172)

A 20 mg-os tablettá sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

A 30 mg-os tablettá sárga vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Apremilast Accord kezelési kezdőcsomag kiszerelései

27 db filmtablettát (4 × 10 mg, 23 × 20 mg) tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolások.
27 db filmtablettát (4 × 10 mg, 4 × 20 mg, 19 × 30 mg) tartalmazó PVC/PVDC/alumínium
buboréksomagolások.

Apremilast Accord 20 mg filmtabletta kiszerelései

14 db filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolások 56 db tablettát
tartalmazó kiszerelésben.

14 × 1 db filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolások
56 × 1 db tablettát tartalmazó kiszerelésben.

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta kiszerelései

14 db filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC//alumínium buboréksomagolások, 56 db tablettát
tartalmazó kiszerelésben vagy 168 db tablettát (3 db 56 db-os csomag) tartalmazó
gyűjtőcsomagolásban.

14 × 1 db filmtablettát tartalmazó PVC/PVDC//alumínium adagonként perforált
buboréksomagolások, 56 × 1 tablettát tartalmazó kiszerelésben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg filmtabletta (kezelési kezdőcsomag)

EU/1/24/1796/005

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg filmtabletta (kezelési kezdőcsomag)

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg filmtabletta

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. április 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 heti kezelési kezdőcsomagot tartalmazó tárcacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 10 mg filmtabletta
Apremilast Accord 20 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg vagy 20 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

A 2 hetes kezelésre elegendő csomag 27 filmtablettát tartalmaz:

4 db 10 mg-os filmtabletta

23 db 20 mg-os filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás. 1. hét

2. hét

1. nap – 8. nap

2. nap – 9. nap

3. nap – 10. nap

4. nap – 11. nap

5. nap – 12. nap

6. nap – 13. nap

7. nap – 14. nap

Nap szimbólum a reggeli adagolásra

Hold szimbólum az esti adagolásra

A napi adagot lásd a tárcacsomagoláson.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1796/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 heti kezelési kezdőcsomagot tartalmazó tárcacsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 10 mg filmtabletta
Apremilast Accord 20 mg filmtabletta
Apremilast Accord 30 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg, 20 mg vagy 30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelési kezdőcsomag

A 2 hetes kezelésre elegendő csomag 27 filmtablettát tartalmaz:

4 db 10 mg-os filmtabletta
4 db 20 mg-os filmtabletta
19 db 30 mg-os filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás. 1. hét

2. hét

1. nap – 8. nap

2. nap – 9. nap

3. nap – 10. nap

4. nap – 11. nap

5. nap – 12. nap

6. nap – 13. nap

7. nap – 14. nap

Nap szimbólum a reggeli adagolásra

Hold szimbólum az esti adagolásra

A napi adagot lásd a tárcacsomagoláson.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1796/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Lezárt buboréksomagolás a tárcacsomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 10 mg tabletta

Apremilast Accord 20 mg tabletta

apremilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Lezárt buboréksomagolás a tárcacsomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

apremilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 20 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
56 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1796/006
EU/1/24/1796/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Apremilast Accord 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
56 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1796/002
EU/1/24/1796/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Apremilast Accord 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (Blue Boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 db (3 csomag 56 db-os) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1796/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Apremilast Accord 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA Blue Box nélkül****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta
apremilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1796/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Apremilast Accord 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 20 mg tableta
apremilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Oralis alkalmazás.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Apremilast Accord 30 mg tabletta
apremilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Oralis alkalmazás.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Apremilast Accord 10 mg filmtabletta
Apremilast Accord 20 mg filmtabletta
Apremilast Accord 30 mg filmtabletta
apremilaszt

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Apremilast Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Apremilast Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Apremilast Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Apremilast Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Apremilast Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Apremilast Accord?

Az Apremilast Accord az apremilaszt nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez az úgynevezett foszfodiészteráz-4-gátlók gyógyszercsoportjába tartozik, melyek a gyulladás csökkentésében segítenek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Apremilast Accord?

Az Apremilast Accord-ot felnőttek kezelésére alkalmazzák az alábbiak fennállása esetén:

- **Pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás (arthritis pszoriátika) aktív formája** – ha nem alkalmazhat más típusú, az úgynevezett „betegségfolyást módosító reuma elleni gyógyszerek” (DMARD-ok) csoportjába tartozó gyógyszert, vagy ha már kipróbálta ezen gyógyszerek valamelyikét, de nem hatott.
- **Középsúlyos vagy súlyos, krónikus plakkos pikkelysömör (pszoriázis)** – ha nem alkalmazhatja a következő kezelések egyikét sem, vagy ha már kipróbálta ezen kezelések egyikét, de nem hatott:
 - fototerápia – olyan kezelés, melynek során a bőr bizonyos területeit ultraibolya fény hatásának teszik ki;
 - szisztémás kezelés – olyan kezelés, amely nemcsak a test adott területére, hanem a teljes szervezetre hat, mint például a ciklosporin, a metotrexát vagy a pszoralen.
- **Behçet-kór (BD)** – a szájüregi fekélyek kezelésére, amely az ezen betegségben szenvedőknél gyakran előforduló probléma.

Az Apremilast Accord 6 éves korú vagy annál idősebb, legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére szolgál, akiknél a következő betegség áll fenn:

- **Közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos pikkelysömör** – ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy Ön alkalmas olyan szisztémás kezelésre, mint az Apremilast Accord-kezelés.

Mi a pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás?

A pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos megbetegedése, amelyhez rendszerint a bőr gyulladásos megbetegedése, pikkelysömör társul.

Mi a plakkos pikkelysömör?

A pikkelysömör a bőr gyulladásos megbetegedése, amely vörös, pikkelyes, megvastagodott, viszkető, fájdalmas foltokat okoz a bőrön, és a fejbőrt, valamint a körmöket is érintheti.

Mi a Behçet-kór?

A Behçet-kór egy ritka gyulladásos betegség, amely a szervezet számos részét érinti. A leggyakoribb tünete a szájüregi fekély.

Hogyan hat az Apremilast Accord?

A pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladás, a pikkelysömör és a Behçet-kór általában élethosszig tartó betegség, amelyre jelenleg nincs gyógymód. Az Apremilast Accord a szervezet gyulladásos folyamatokban szerepet játszó egyik enzime, az úgynevezett „foszfodiészteráz-4” aktivitásának csökkentésével fejti ki a hatását. Ezen enzim aktivitásának csökkentésével az Apremilast Accord segíthet féken tartani a pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladásához, a pikkelysömörhöz és a Behçet-kórhoz társuló gyulladást, mérsékelve ezzel a betegség okozta jeleket és tüneteket.

Pikkelysömörrel társuló ízületi gyulladásban szenvedő felnőtteknél az Apremilast Accord-kezelés javítja a duzzadt és fájdalmas ízületek állapotát, és javíthatja az általános mozgásképességet.

Pikkelysömörben szenvedő felnőtteknél, valamint legalább 6 éves korú és legalább 20 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél az Apremilast Accord-kezelés a pikkelysömör okozta bőrlakkok csökkenését és a betegség okozta egyéb jelek és tünetek mérséklődését idézi elő.

Behçet-kórban szenvedő felnőttek esetén az Apremilast Accord-kezelés csökkenti a szájüregi fekélyek számát és teljesen megszüntetheti azokat. Ez csökkentheti a kapcsolódó fájdalmat is.

Az Apremilast Accord-ról azt is kimutatták, hogy javítja a pikkelysömörben szenvedő felnőttek, illetve gyermekek és serdülők, a pikkelysömör okozta ízületi gyulladásban szenvedő felnőttek, valamint a Behçet-kórban szenvedő felnőttek életminőségét. Ez azt jelenti, hogy betegsége valószínűleg kisebb hatást fog gyakorolni napi tevékenységeire, kapcsolataira és egyéb tényezőkre, mint korábban.

2. Tudnivalók az Apremilast Accord szedése előtt

Ne szedje az Apremilast Accord-ot:

- ha allergiás az apremilasztra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Apremilast Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Depresszió és öngyilkossági gondolatok

Mielőtt elkezdené az Apremilast Accord szedését, tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha súlyosbodó depresszióban szenved, amelyhez már öngyilkossági gondolatok is társulnak.

Önnek vagy gondozójának azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát az Apremilast Accord szedése alatt esetlegesen bekövetkező viselkedésbeli vagy hangulatváltozásairól, a depresszió érzéséről és az öngyilkossági gondolatokról is.

Súlyos vesebetegség

Ha súlyos vesebetegségben szenved, az adagja eltérő lesz – lásd 3. pont.

Ha az Ön testsúlya átlag alatti

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Apremilast Accord szedése közben fogyást tapasztal, anélkül, hogy ezt akarta volna.

Bélproblémák

Ha súlyos hasmenést, hányingert vagy hányást tapasztal, beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

Az Apremilast Accord alkalmazása nem javasolt közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő, 6 évesnél fiatalabb vagy 20 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél, mert azt ezekben az életkor, illetve testtömeg által meghatározott betegcsoportokban nem vizsgálták.

Az Apremilast Accord egyéb javallatokban való alkalmazása nem javasolt 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél, mivel annak biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és az Apremilast Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható készítmények és gyógynövénykészítmények is. Erre azért van szükség, mert az Apremilast Accord befolyásolhatja más gyógyszerek hatásmódját. Ez fordítva is igaz, vagyis egyéb gyógyszerek befolyásolhatják az Apremilast Accord hatásmódját.

Különösen fontos, hogy az Apremilast Accord szedése előtt szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- rifampicin – a tuberkulózis (gümőkór) kezelésére alkalmazott antibiotikum;
- fenitoin, fenobarbitál és karbamazepin – görcsrohamok vagy epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- közönséges orbáncfű – enyhe szorongásra és depresszióra alkalmazott növényi gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazzon Apremilast Accord-ot, ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy Ön terhes lehet.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A terhesség alatti alkalmazás vonatkozásában kevés információ áll rendelkezésre az Apremilast Accord hatásairól. A gyógyszer szedése alatt nem szabad teherbe esnie, és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Apremilast Accord-kezelés alatt.

Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Szoptatás alatt ne alkalmazza az Apremilast Accord-ot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Apremilast Accord nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Apremilast Accord laktózt tartalmaz

Az Apremilast Accord laktózt (egy fajta cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Apremilast Accord nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Apremilast Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni?

- Amikor először elkezdi szedni az Apremilast Accord-ot, kapni fog egy „kezelési kezdőcsomagot”, amely összesen két heti kezelésre elegendő tablettát tartalmaz.
- A „kezelési kezdőcsomag” egyértelműen fel van címkézve, hogy Ön biztosan a megfelelő tablettát vegye be, a megfelelő időben.
- A kezelése kisebb adaggal fog kezdődni, és fokozatosan emelkedni fog a kezelés első hete során (adagemelési fázis).
- A „kezelési kezdőcsomag” további egy hétre elegendő tablettát is tartalmazni fog az ajánlott adagban.
- Miután elérte az ajánlott adagot, a kezelőorvosa által felírt dobozban minden tabletta azonos mennyiségű hatóanyagot fog tartalmazni.
- A fokozatos adagemelési fázisra csak egyszer van szükség, még akkor is, ha Ön újrakezdi a kezelést.

Felnőttek

- Az adagemelési fázis befejeződése után, felnőttek esetében az Apremilast Accord ajánlott adagja naponta kétszer 30 mg, az alábbi táblázatban bemutatottak szerint. Egy 30 mg-os adag reggel, és egy 30 mg-os adag este, körülbelül 12 órával eltéréssel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Ez 60 mg teljes napi adagnak felel meg.

Nap	Reggeli adag	Esti adag	Teljes napi adag
1. nap	10 mg (rózsaszín)	Ne vegyen be további adagot.	10 mg
2. nap	10 mg (rózsaszín)	10 mg (rózsaszín)	20 mg
3. nap	10 mg (rózsaszín)	20 mg (barna)	30 mg
4. nap	20 mg (barna)	20 mg (barna)	40 mg
5. nap	20 mg (barna)	30 mg (bézs színű)	50 mg
A 6. naptól	30 mg (bézs színű)	30 mg (bézs színű)	60 mg

6 éves korú vagy annál idősebb gyermekek és serdülők

- Az Apremilast Accord adagja a testtömegtől függ.

A legalább 20 kg, de kevesebb mint 50 kg testtömegű betegek esetében: Az adagemelési fázis befejeződése után, az Apremilast Accord ajánlott adagja naponta kétszer 20 mg, az alábbi táblázatban bemutatottak szerint. Egy 20 mg-os adag reggel, és egy 20 mg-os adag este, körülbelül 12 órás eltéréssel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Ez 40 mg teljes napi adagnak felel meg.

Legalább 20 kg, de kevesebb mint 50 kg közötti testtömeg			
Nap	Reggeli adag	Esti adag	Teljes napi adag
1. nap	10 mg (rózsaszín)	Ne vegyen be további adagot.	10 mg
2. nap	10 mg (rózsaszín)	10 mg (rózsaszín)	20 mg
3. nap	10 mg (rózsaszín)	20 mg (barna)	30 mg
4. nap	20 mg (barna)	20 mg (barna)	40 mg
5. nap	20 mg (barna)	20 mg (barna)	40 mg
A 6. naptól	20 mg (barna)	20 mg (barna)	40 mg

A legalább 50 kg testtömegű betegek esetében: Az adagemelési fázis befejeződése után, az Apremilast Accord ajánlott adagja (a felnőtt adaggal megegyezően) naponta kétszer 30 mg, az alábbi táblázatban bemutatottak szerint. Egy 30 mg-os adag reggel, és egy 30 mg-os adag este, körülbelül 12 órás eltéréssel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Ez 60 mg teljes napi adagnak felel meg.

Legalább 50 kg testtömeg			
Nap	Reggeli adag	Esti adag	Teljes napi adag
1. nap	10 mg (rózsaszín)	Ne vegyen be további adagot.	10 mg
2. nap	10 mg (rózsaszín)	10 mg (rózsaszín)	20 mg
3. nap	10 mg (rózsaszín)	20 mg (barna)	30 mg
4. nap	20 mg (barna)	20 mg (barna)	40 mg
5. nap	20 mg (barna)	30 mg (bézs színű)	50 mg
A 6. naptól	30 mg (bézs színű)	30 mg (bézs színű)	60 mg

Súlyos veseproblémákban szenvedő betegek

Amennyiben Ön felnőtt és súlyos veseproblémái vannak, akkor az Apremilast Accord ajánlott adagja **naponta egyszer 30 mg (reggeli adag)**.

A súlyos vesekárosodásban szenvedő, 6 éves korú és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél, a legalább 50 kg testtömegű betegek esetében az Apremilast Accord ajánlott adagja **30 mg naponta egyszer (reggeli adag)**, illetve a legalább 20 kg, de kevesebb mint 50 kg testtömegű gyermekeknél **naponta egyszer 20 mg (reggeli adag)**.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogyan emelje az adagját, amikor elkezdí szedni az Apremilast Accord-ot. Kezelőorvosa azt is tanácsolhatja, hogy csak a fenti táblázatban feltüntetett, Önre vonatkozó reggeli adagot vegye be (felnőttek vagy gyermekek és serdülők esetében), és hagyja ki az esti adagot.

Hogyan és mikor kell bevenni az Apremilast Accord-ot?

- Az Apremilast Accord-ot szájon át kell bevenni.
- A tablettát egészben, lehetőleg vízzel kell lenyelni.
- A tablettá bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

- Az Apremilast Accord-ot minden nap nagyjából ugyanabban az időben vegye be, egy tablettát reggel, és egy tablettát este.

Amennyiben az állapota hat havi kezelés után nem javul, beszéljen kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Apremilast Accord-ot vett be

Ha az előírtnál több Apremilast Accord-ot vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Apremilast Accord-ot

- Ha elfelejtett bevenni egy adag Apremilast Accord-ot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő adag bevitelének ideje, egyszerűen hagyja ki a kimaradt adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Apremilast Accord szedését

- Az Apremilast Accord szedését addig kell folytatnia, amíg kezelőorvosa a gyógyszeresedés abbahagyására nem kéri.
- Ne hagyja abba az Apremilast Accord szedését anélkül, hogy ezt előtte kezelőorvosával megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – depresszió és öngyilkossági gondolatok

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a viselkedésében vagy a hangulatában bekövetkező változásokról, depressziós érzéseiről, öngyilkossági gondolatokról vagy öngyilkos magatartásról (ennek előfordulása nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés;
- hányinger;
- fejfájás;
- felső légúti fertőzések, például megfázás, orrfolyás, orrmelléküreg-fertőzés.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- köhögés;
- hátfájás;
- hányás;
- fáradtságérzés;
- gyomorfájás;
- étvágytalanság;
- gyakori székletürítés;
- álmatlanság (inszomnia);
- emésztési zavar vagy gyomorfájás;
- a tüdő hörgőinek gyulladása és duzzanata (bronhitisz);

- megfázás (nazofaringitisz);
- depresszió;
- migrén;
- tenziós fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- kiütés;
- csalánkiütés (urtikária);
- fogás;
- allergiás reakció;
- bél- vagy gyomorvérzés;
- öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás;
- szorongás;
- megváltozott hangulat.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- súlyos allergiás reakció (tünetei lehetnek az arc, az ajkak, a száj, a nyelv, vagy a torok duzzanata, amely nehézlégzéshez vagy nyelési nehézséghez vezethet).

Ha Ön már elmúlt 65 éves, akkor az Ön esetében magasabb lehet a súlyos hasmenés, a hányinger és a hányás kockázata. Ha bélproblémái súlyossá válnak, beszéljen kezelőorvosával.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Apremilast Accord-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson vagy a buboréksomagolásra ragasztott papíron vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne szedje az Apremilast Accord-ot, ha a gyógyszer csomagolásának sérülését vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Apremilast Accord?

A készítmény hatóanyaga az apremilaszt.

Apremilast Accord 10 mg filmtabletta: 10 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Apremilast Accord 20 mg filmtabletta: 20 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta: 30 mg apremilasztot tartalmaz filmtablettánként.

A tablettamag egyéb összetevői a mikrokristályos cellulóz (E460), laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium (E468), vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551) és magnézium-sztearát (E572).

- A filmbevonat hipromellózt (E464), titán-dioxidot (E171), diacetilált monoglicerideket (A472a), vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz.
- A 20 mg-os tabletta sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.
- A 30 mg-os tabletta sárga vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen az Apremilast Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Apremilast Accord 10 mg filmtabletta rózsaszín, rombusz alakú, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta egyik oldalán „A1” bevéséssel, a másik oldala sima. A tabletta mérete körülbelül 8 × 5 mm.

Az Apremilast Accord 20 mg filmtabletta barna, rombusz alakú, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, egyik oldalán „A2” bevéséssel, a másik oldala sima. A tabletta mérete körülbelül 10 × 6 mm.

Az Apremilast Accord 30 mg filmtabletta bézs színű, rombusz alakú, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta egyik oldalán „A3” bevéséssel, a másik oldala sima. A tabletta mérete körülbelül 12 × 6 mm.

Kiszerezések a kezelés megkezdéséhez

Kezelési kezdőcsomagok hajtogatott tárcacsomagolásban, amelyek tartalma:

- 27 filmtabletta: 4 db 10 mg-os tabletta és 23 db 20 mg-os tabletta.
- 27 filmtabletta: 4 db 10 mg-os tabletta, 4 db 20 mg-os tabletta és 19 db 30 mg-os tabletta.

Apremilast Accord 20 mg filmtabletta kiszerezései

- Az egy hónapos standard csomag 56 db 20 mg-os filmtablettát vagy adagonként perforált buborékcsoomagolásban 56 × 1 db 20 mg-os filmtablettát tartalmaz.

Apremilast Accord 30 mg filmtabletta kiszerezései

- Az egy hónapos standard csomag 56 db 30 mg-os filmtablettát vagy adagonként perforált buborékcsoomagolásban 56 × 1 db 30 mg-os filmtablettát tartalmaz.
- A három hónapos standard csomag gyűjtőcsomagolásban 168 db 30 mg-os filmtablettát tartalmaz (3 db 56 db-os csomag).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanyolország

Gyártó

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.