

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af apremilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 67 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af apremilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 133 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, tígullaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, ígreypstar með „A1“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, u.þ.b. 8 x 5 mm að stærð.

Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur

Brúnar, tígullaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, ígreypstar með „A2“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, u.þ.b. 10 x 6 mm að stærð.

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplitaðar, tígullaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, ígreypstar með „A3“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni, u.þ.b. 12 x 6 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sóraliðagigt

Apremilast Accord, eitt sér eða í samsettri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)), er ætlað til meðferðar á virkri sóraliðagigt (active psoriatic arthritis (PsA)) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum eða hafa ekki þolað fyrri meðferð með þeim (sjá kafla 5.1).

Sóri

Apremilast Accord er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum langvinnum skellusóra (PSOR) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki sýnt svörun við, hafa frábendingu gegn, eða þola ekki aðra altæka meðferð, þ.m.t. með cýklósporíni, metótrexati eða meðferð með psoraleni og útfjólubláum A-geislum (psoralen and ultraviolet-A light (PUVA)).

Sóri hjá börnum

Apremilast Accord er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri sem vega a.m.k. 20 kg þar sem altæk meðferð kemur til greina.

Behçetssjúkdómur

Apremilast Accord er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sár í munni vegna Behçetssjúkdóms sem eru hæfir í altæka meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphafsméðferð með Apremilast Accord skal vera í höndum sérfræðinga með reynslu af greiningu og meðferð sóra, sóraliðagigtar eða Behçetssjúkdóms.

Skammtar

Fullorðnir með sóraliðagigt, sóra eða Behçetssjúkdóm

Ráðlagður skammtur af apremilasti fyrir fullorðna er 30 mg sem tekinn er inn tvisvar á sólarhring. Títur þarf skammtinn í upphafi meðferðar samkvæmt áætlun eins og sýnt er hér á eftir í töflu 1.

Tafla 1. Áætlun fyrir títrun skammta handa fullorðnum

Dagur 1	Dagur 2		Dagur 3		Dagur 4		Dagur 5		Dagur 6 og eftir það	
Fyrir hádegi (f.h.)	f.h.	Eftir hádegi (e.h.)	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Börn með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra

Ráðlagður skammtur af apremilasti hjá börnum 6 ára og eldri með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra er byggður á líkamsþyngd. Ráðlagður skammtur af apremilasti er 20 mg til inntöku tvisvar á sólarhring hjá börnum sem vega frá 20 kg til minna en 50 kg, og 30 mg til inntöku tvisvar á sólarhring hjá börnum sem vega a.m.k. 50 kg, í kjölfar títrunar í upphafi meðferðar ein og sýnt er hér á eftir í töflu 2.

Tafla 2. Áætlun fyrir títrun skammta handa börnum

Líkamsþyngd	Dagur 1	Dagur 2		Dagur 3		Dagur 4		Dagur 5		Dagur 6 og eftir það	
	f.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.	f.h.	e.h.
20 kg til minna en 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 eða meira	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Allar ábendingar (sóri hjá fullorðnum og börnum, sóraliðagigt, Behçetssjúkdómur)

Ekki er þörf á endurtítrun eftir upphaflega títrun.

Ráðlagðan skammt af apremilasti tvisvar á sólarhring skal taka með um það bil 12 klukkustunda millibili (að morgni og að kvöldi), án tillits til matar.

Ef sjúklingar gleyma skammti skal taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ef farið er að liða að næsta skammti skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Meðan á lykilrannsóknnum stóð kom mesti batinn fram á fyrstu 24 vikum meðferðar við virkri sóraliðagigt (PsA) og sóra (PSOR) og innan 12 vikna frá því að meðferð við Behçetssjúkdómi hófst. Ef sjúklingur sýnir engin merki um ávinning af meðferðinni eftir þann tíma skal endurskoða meðferðina. Meta skal svörun sjúklingsins við meðferð með reglulegu millibili.

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Fullorðnir með sóraliðagigt, sóra eða Behçetssjúkdóm

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá fullorðnum sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá fullorðnum sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín. áætlað samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnunni) skal minnka skammtinn af apremilasti niður í 30 mg einu sinni á sólarhring. Við upphaflega títrun hjá þessum hópi er mælt með því að títra apremilast með því að nota eingöngu skammta f.h. skv. áætluninni í töflu 1 og sleppa skömmtunum e.h. (sjá kafla 5.2).

Börn með miðlungsmikinn eða verulegan sóra

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá börnum 6 ára og eldri með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá börnum 6 ára og eldri með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín. áætlað samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnunni) er skammtaáðlögun ráðlögð. Minnka skal apremilast skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum sem vega að minnsta kosti 50 kg og í 20 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum sem vega 20 kg til minna en 50 kg. Við upphaflega títrun hjá þessum hópum er mælt með því að títra apremilast með því að nota eingöngu skammta f.h. skv. áætluninni í töflu 2 hér fyrir ofan fyrir viðeigandi líkamsþyngdarflokk og sleppa skömmtunum e.h.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun apremilasts hjá börnum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra yngri en 6 ára eða með líkamsþyngd minni en 20 kg eða við öðrum ábendingum hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Apremilast Accord er til inntöku. Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar heilar og þær má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Niðurgangur, ógleði og uppköst

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá verulegum niðurgangi, ógleði og uppköstum í tengslum við notkun apremilasts. Flest tilvikin komu fram á fyrstu viku meðferðar. Í sumum tilfellum voru sjúklingar lagðir inn á sjúkrahús. Sjúklingar 65 ára og eldri kunna að vera í aukinni hættu á fylgikvillum. Hugsanlega þarf að hætta meðferð með apremilasti ef sjúklingar fá verulegan niðurgang, ógleði eða uppköst.

Geðræn vandamál

Apremilast tengist aukinni hættu á geðrænum vandamálum eins og svefnleysi, kvíða, skapbreytingum og þunglyndi. Eftir að lyfið kom á markað hafa komið fram tilvik um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun, þ.m.t. sjálfsvíg, hjá sjúklingum með eða án sögu um þunglyndi (sjá kafla 4.8). Meta skal vandlega áhættur og ávinning þess að hefja eða halda áfram meðferð með apremilasti ef sjúklingar greina frá fyrri eða núverandi einkennum geðrænna vandamála, en einnig ef ætlunin er að nota lyf sem líkleg eru til að valda geðrænum aukaverkunum, samhliða apremilasti. Gefa skal sjúklingum og umönnunaraðilum fyrirmæli um að þeir tilkynni ávísanda lyfsins um allar breytingar á hegðun eða skapi og um allar sjálfsvígshugsanir. Ef sjúklingar finna fyrir nýjum eða versnandi geðrænum einkennum eða ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraun er staðfest, er ráðlagt að hætta meðferð með apremilasti.

Verulega skert nýrnastarfsemi

Hjá fullorðnum sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi skal minnka skammtinn af Apremilast Accord í 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá börnum 6 ára og eldri með verulega skerta nýrnastarfsemi skal minnka apremilast skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum sem vega að minnsta kosti 50 kg og í 20 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum sem vega 20 kg til minna en 50 kg (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Of léttir sjúklingar

Ef sjúklingar eru of léttir og ef börn eru á mörkum þess að hafa eða eru með of lágan líkamsþyngdarstuðul í upphafi meðferðar skal hafa reglulegt eftirlit með líkamsþyngd þeirra. Ef klínískt mikilvægt þyngdartap af óþekktum ástæðum á sér stað skal lækni meta sjúklingana og íhuga hvort hætta beri meðferðinni.

Viðvörðun vegna hjálparefna

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþól, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natrium

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf öflugs cytókróm P450 3A4 (CYP3A4) ensímhvata, rifampisíns, leiddi til minnkunar á altækri útsetningu fyrir apremilasti en það getur dregið úr verkun apremilasts. Því er ekki mælt með notkun öflugra CYP3A4 ensímhvata (t.d. rifampisíns, fenóbarbitals, karbamasepíns, fenýtóíns og jóhannesarjurtar (St. John's Wort)) samhliða apremilasti. Samhliða notkun apremilasts og endurtekinnna skammta af rifampisíni leiddi til minnkunar á flatarmáli undir blóðþéttiferli apremilasts (area-under-the-concentration time curve (AUC)) um u.þ.b. 72% og hámarksþéttni í sermi (C_{max}) um u.þ.b. 43%. Gjöf apremilasts samhliða öflugum CYP3A4 hvötum (t.d. rifampisíni) dregur úr útsetningu fyrir apremilasti og getur dregið úr klíniskri svörun.

Í klínískum rannsóknnum hefur apremilast verið gefið samhliða útvortis meðferð (þar með talið barksterum, koltjöruhársápu og lyfjum fyrir hársvörð sem innihalda salicílsýru) og UVB ljósameðferð.

Engin klínískt mikilvæg milliverkun átti sér stað milli ketókónasóls og apremilasts. Apremilast má gefa samhliða öflugum CYP3A4 hemli svo sem ketókónasóli.

Engin lyfjahvarfafræðileg milliverkun átti sér stað milli apremilasts og metótrexats hjá sjúklingum með sólaliðagigt. Apremilast má gefa samhliða metótrexati.

Engin lyfjahvarfafræðileg milliverkun átti sér stað milli apremilasts og getnaðarvarnartafna sem innihalda etínýlestradíól og norgestimat. Apremilast má gefa samhliða getnaðarvarnartöflum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Útiloka verður þungun áður en hægt er að hefja meðferð. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun apremilasts á meðgöngu.

Ekki má nota apremilast á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Áhrif apremilasts á meðgöngu voru m.a. fósturvísis-/fósturlát hjá músun og öpum, og minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun hjá músun við skammta sem eru stærri en sá hámarksskammtur sem mælt er með fyrir menn eins og stendur. Engin slík áhrif komu fram þegar útsetning hjá dýrum var 1,3-föld klínísk útsetning (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Apremilast greindist í mjólk hjá mjólkandi músun (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort apremilast, eða umbrotsefni þess, skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbarn sem er á brjósti og því skal ekki nota apremilast meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknunum, á músum, komu engar aukaverkanir á frjósemi fram hjá karlkyns músum við útsetningu sem samsvarar 3-faldri klínískri útsetningu, og hjá kvenkyns músum við útsetningu sem samsvarar 1-faldri klínískri útsetningu. Sjá forklínískar upplýsingar um frjósemi í kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Apremilast hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í meðferð með apremilasti hjá fullorðnum við virkri sóraliðagigt og sóra eru áhrif á meltingarfæri, þ.m.t. niðurgangur (15,7%) og ógleði (13,9%). Aðrar aukaverkanir sem algengast var að væru skráðar eru sýkingar í efri öndunarvegum (8,4%), höfuðverkur (7,9%) og spennuhöfuðverkur (7,2%). Á heildina litið eru flestar aukaverkanir taldar vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika.

Algengustu aukaverkanir, sem tilkynnt var um með apremilasti hjá fullorðnum við BD, eru niðurgangur (41,3%), ógleði (19,2%), höfuðverkur (14,4%), sýking í efri öndunarvegi (11,5%), verkur í efri kviði (8,7%), uppköst (8,7%) og bakverkur (7,7%) og voru yfirleitt mildar til miðlungs alvarlegar.

Aukaverkanir sem tengjast meltingarvegi komu almennt fram innan fyrstu 2 vikna frá því að meðferð hófst og gengu yfirleitt til baka innan 4 vikna.

Ofnæmisviðbrögð sjást sjaldan (sjá kafla 4.3).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem komu fyrir hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með apremilasti eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni allra aukaverkana. Innan flokkunar eftir líffærum og hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanirnar voru skilgreindar samkvæmt upplýsingum úr áætluninni fyrir klínísku þróun apremilasts og reynslu eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum. Tíðni aukaverkana er sú sem skráð var í apremilast örmum í fjórum III. stigs klínískum rannsóknum á sóraliðagigt ($n = 1.945$) eða tveimur III. stigs rannsóknum á sóra ($n = 1.184$), og í III. stigs rannsókn á Behçetssjúkdómi ($N = 207$). Hæsta tíðni úr öðru hvoru gagnasafninu er sett fram í töflu 3.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3. Samantekt á aukaverkunum þegar um er að ræða sóraliðagigt (PsA), sóra (PSOR) og Behçetssjúkdóm (BD)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegi ^a
	Algengar	Berkjubólga
		Nefkoksbólga*
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst*
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
		Þunglynd
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun
		Kvíði
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur*, ^a
	Algengar	Mígreni*
		Spennuhöfuðverkur*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur*
		Ógleði*
	Algengar	Uppköst*
		Meltingartruflanir
		Tíðar hægðir
		Verkir í efri hluta kviðarhols*
		Bakflæðissjúkdómur í vélinda
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Blæðing í meltingarvegi
		Útbrot
	Tíðni ekki þekkt	Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Ofnæmisbjúgur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Bakverkir*
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Þyngdartap

*Að minnsta kosti ein af þessum aukaverkunum var skráð sem alvarleg

^a Tíðni tilkynnt sem algeng í virkri sóraliðagigt og skellusóra

Lýsing á völdum aukaverkunum

Geðræn vandamál

Í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað hefur verið tilkynnt um sjaldgæf tilvik sjálfsvígshugsana og -hegðunar, en greint var frá sjálfsvígi eftir markaðssetningu. Gefa skal sjúklingum og umönnunaraðilum fyrirhælt um að þeir tilkynni ávísanda lyfsins um allar sjálfsvígshugsanir (sjá kafla 4.4).

Þyngdartap

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar vigtaðir reglulega. Þyngdartap hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt og sóra sem fengu meðferð með apremilasti í allt að 52 vikur var að meðaltali 1,99 kg. Þyngdartap var á bilinu 5-10% hjá alls 14,3% þeirra sjúklinga sem fengu apremilast, en 5,7% sjúklinganna sem fengu apremilast léttust um meira en 10%. Enginn þessara sjúklinga hafði augljósar klínískar afleiðingar af völdum þyngdartapsins. Alls 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með apremilasti hættu á meðferðinni vegna aukaverkunarinnar þyngdartaps. Meðalþyngdartap sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með Behçetssjúkdóm sem fengu meðferð með apremilast í 52 vikur var 0,52 kg. Samtals 11,8% sjúklinga sem fengu apremilast greindust með þyngdartap á bilinu 5-10% á meðan að 3,8% sjúklinga sem fengu apremilast greindust með þyngdartap yfir 10%. Engir þessara sjúklinga fundu fyrir greinanlegum klínískum afleiðingum sökum þyngdartaps. Engir þessara sjúklinga hættu í rannsókninni sökum aukaverkunarinnar þyngdartaps.

Sjá viðbótarvarnaðarorð í kafla 4.4 fyrir sjúklinga sem eru of léttir við upphaf meðferðar.

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Reynsla eftir markaðssetningu hefur leitt í ljós að aldraðir sjúklingar, ≥ 65 ára, eru hugsanlega í aukinni hættu á að fá aukaverkanir sem lýsa sér sem verulegur niðurgangur, ógleði og uppköst (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Öryggi notkunar apremilasts var ekki metið hjá sjúklingum með sóraliðagigt, sóra eða Behçet sjúkdóm sem höfðu skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínísku rannsóknunum á sóraliðagigt, sóra eða Behçetssjúkdómi var öryggi notkunar lyfsins hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi sambærilegt og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Öryggi notkunar apremilasts var ekki metið í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðagigt, sóra eða Behçetssjúkdóm sem höfðu miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Börn

Öryggi apremilasts var metið í 52 vikna klínískri rannsókn hjá börnum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra (SPROUT rannsóknin). Öryggisupplýsingar fyrir apremilast sem sáust í rannsókninni voru í samræmi við öryggisupplýsingar sem höfðu áður komið fram hjá fullorðnum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Apremilast var rannsakað hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 100 mg hámarksskammt á sólarhring (gefin voru 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) í 4,5 sólarhringa án merkja um skammtatakmarkandi eiturverkanir. Ef um ofskömmtnun er að ræða er mælt með því að hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi meðferð við einkennum. Ef ofskömmtnun á sér stað er meðferð við einkennum ásamt stuðningsmeðferð ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA32

Verkunarháttur

Apremilast, fosfódiesterasa 4 (PDE4) hemill til inntöku, er smásameind sem verkar innan frumna til að tempra net bólguhvetjandi og bólguhemjandi miðla. PDE4 er hringlaga adenósíneinfosfat (cAMP)-sértækur fosfódiesterasi (PDE) og ráðandi fosfódiesterasinn í bólgufrumum. Hömlun PDE4 hækkar cAMP þéttni innan frumna, sem síðan minnkar (down-regulates) bólgusvörun með því að tempra tjáningu TNF- α , IL-23, IL-17 og annarra bólguhvetjandi cytókína. Hringlaga AMP temprar einnig þéttni bólguhamlandi cytókína svo sem IL-10. Þessir hvetjandi og hamlandi bólgumiðlar eru taldir eiga þátt í sóraliðagigt og sóra.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðagigt varð marktæk temprun en ekki fullkomin hömlun á plasmapróteinunum IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 og TNF- α , af völdum apremilasts. Eftir 40 vikna meðferð með apremilasti, varð lækun á þéttni plasmapróteinanna IL-17 og IL-23, og hækkun á IL-10. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sóra, dró apremilast úr þykkt húðþekju skemmdrar húðar, íferð bólgufrumna og tjáningu bólguhvetjandi gena, þar með talið gena fyrir örvanlegan nitroxíð syntasa (inducible nitric oxide synthase (iNOS)), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 og IL-8. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með Behçetssjúkdóm sem fengu meðferð með apremilasti, mátti greina marktæk jákvæð tengsl á milli breytinga í plasma TNF-alfa og klínískrar verkunar sem mæld var með fjölda sára í munni.

Apremilast gefið í skömmtum allt að 50 mg tvisvar á sólarhring lengdi ekki QT-bilið hjá heilbrigðum einstaklingum.

Verkun og öryggi

Sóraliðagigt

Öryggi og verkun apremilasts voru metin í þremur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) sem voru svipaðar að hönnun, hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt (þroti í ≥ 3 liðum og eymsli í ≥ 3 liðum) þrátt fyrir fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi smásameindagigtarlyfjum eða sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum (biologic DMARDs). Alls var 1.493 sjúklingum slembiraðað og fengu þeir ýmist meðferð með lyfleysu, 20 mg af apremilasti eða 30 mg af apremilasti til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring.

Sjúklingar í þessum rannsóknum höfðu verið greindir með sóraliðagigt sem hafði varað í að minnsta kosti 6 mánuði. Í rannsókn PALACE 3 var einn skilgreindur sórablettur (að minnsta kosti 2 cm í þvermál) einnig skilyrði. Apremilast var notað eitt sér (34,8%) eða í samsettri meðferð með jöfnum skömmtum af smásameinda DMARDs (65,2%). Sjúklingarnir fengu apremilast í samsettri meðferð með einu eða fleiri af eftirfarandi lyfjum: metótrexati (MTX, ≤ 25 mg/viku, 54,5%), súlfasalasíni (SSZ, ≤ 2 g/sólarhring, 9,0%) og leflúnómiði (LEF; ≤ 20 mg/sólarhring, 7,4%). Samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum, þ.m.t. TNF hemlum, var ekki leyfð. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknirnar þrjár samkvæmt þeirri undirtegund af sóraliðagigt sem þeir voru með, þ.m.t. samhverfa fjölíðagigt (62,0%), ósamhverfa fálíðagigt (26,9%), liðagigt í fjarlægum kjúkuliðum (distal interphalangeal (DIP)), liðagigt (6,2%), afmyndandi liðagigt (2,7%), og ráðandi hryggliðabólgu (2,1%). Sjúklingar sem þegar höfðu festumein (63%) eða fingurbólgu (42%) voru teknir inn. Alls höfðu 76,4% sjúklinga einungis fengið meðferð með smásameinda DMARDs áður og 22,4% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum, þ.m.t. 7,8% sem svöruðu ekki fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfi. Miðgildi tímalengdar sóraliðagigtar var 5 ár.

Samkvæmt hönnun rannsóknarinnar var skilgreiningin sú að sjúklingar sem ekki höfðu náð a.m.k. 20% bata á eymslum og þröta í liðum eftir 16 vikur sýndu ekki svörun við meðferðinni. Sjúklingar sem fengu lyfleysu og svöruðu ekki meðferð var slembiraðað blint 1:1 til að fá annaðhvort 20 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring eða 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Í 24. viku var öllum sjúklingum sem eftir voru af þeim sem fengu lyfleysu skipt yfir á annaðhvort 20 mg eða 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Eftir 52 vikna meðferð gátu sjúklingar haldið áfram að fá 20 mg eða 30 mg af apremilasti í framlengdu opnu langtímarannsóknunum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 í heildarmeðferðartíma sem var allt að 5 ár (260 vikur).

Aðalendapunkturinn var hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology (ACR)) í 16. viku.

Meðferð með apremilasti leiddi til marktæks árangurs m.t.t. einkenna sóraliðagigtar, eins og þau eru metin samkvæmt ACR 20 skilyrðum fyrir svörun samanborið við lyfleysu í 16. viku. Hlutfall sjúklinga með ACR 20/50/70 (svörun í rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3, og samanlögð gögn úr rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) fyrir 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring í 16. viku, eru sett fram í töflu 4. ACR 20/50/70 svörun var enn til staðar í 24. viku.

Meðal sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað á meðferð með 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, hélt ACR 20/50/70 svörunartíðni út 52. viku í samanlögðu rannsóknunum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (mynd 1).

Tafla 4. Hlutfall sjúklinga með ACR svörun í rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og samanlögðum rannsóknum í 16. viku

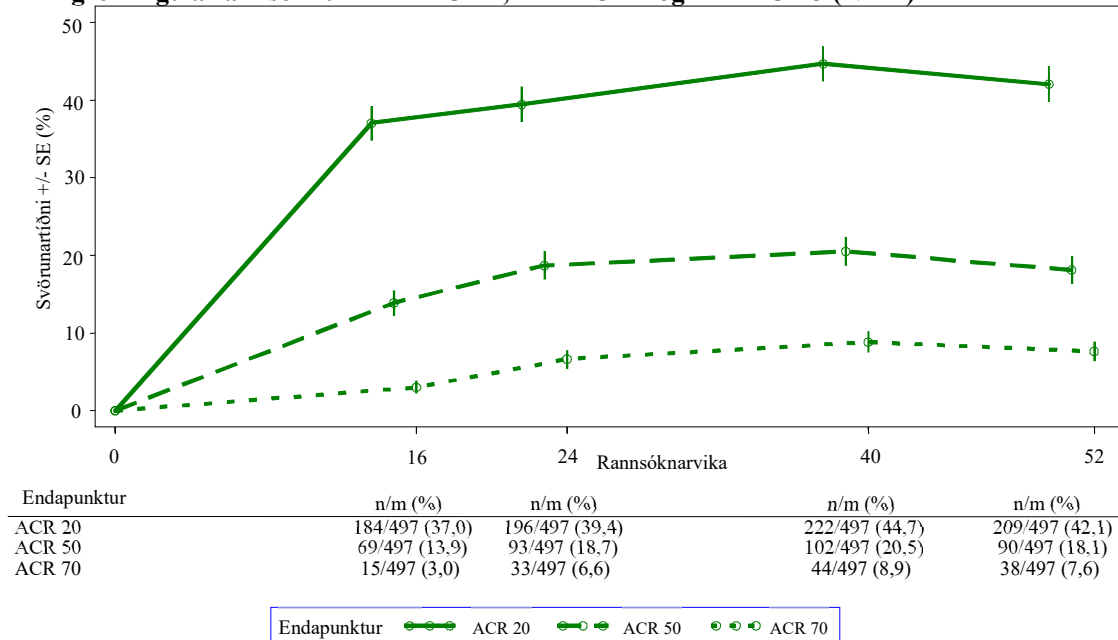
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMANLAGT	
N ^a	Lyfleysa +/- DMARDs N = 168	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N = 168	Lyfleysa +/- DMARDs N = 159	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N = 162	Lyfleysa +/- DMARDs N = 169	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N = 167	Lyfleysa +/- DMARDs N = 496	Apremilast 30 mg tvisvar á sólarhring +/- DMARDs N = 497
ACR 20^a								
Vika 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Vika 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Vika 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 fyrir apremilast samanborið við lyfleysu.

**p ≤ 0,001 fyrir apremilast samanborið við lyfleysu.

^aN er fjöldi sjúklinga sem fengu meðferð samkvæmt slembiröðun.

Mynd 1. Hlutfall þeirra sem svöruðu með ACR 20/50/70 á 52 vikna tímabili í samanlagðri greiningu á rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Útreiknaður fjöldi þeirra sem ekki sýna svörun (None Responder Imputation). Einstaklingar sem hættu snemma, fyrir tímupunktinn, og einstaklingar sem ekki voru til nægilegar upplýsingar um til að ákvarða svörun á viðkomandi tímupunkti eru taldir með þeim sem ekki sýna svörun.

Meðal 497 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, voru 375 (75%) sjúklingar enn á þessari meðferð í 52. viku. Hjá þessum sjúklingum var ACR 20/50/70 svörun í 52. viku 57%, 25% og 11%, talið upp í sömu röð. Meðal 497 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, héldu 375 sjúklingar (75%) áfram í framlengdu langtímarannsóknirnar og af þeim var 221 sjúklingur (59%) ennþá á þessari meðferð í 260. viku. ACR svörun hélst í framlengdu opnu langtímarannsóknunum í allt að 5 ár.

Svörun hjá hópnum sem fékk meðferð með apremilasti var svipuð hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með DMARDs, þ.m.t. metótrexati, og þeim sem ekki fengu slíka samhliða meðferð. Hjá sjúklingum sem höfðu fengið fyrri meðferð með DMARDs eða líftæknilýfjum og fengu apremilast var ACR 20 svörun í 16. viku meiri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

ACR svörun við apremilasti var svipuð hjá sjúklingum með mismunandi undirtegundir sóraliðagigtar, þ.m.t. liðagigt í fjarlægum kjúkuliðum. Fjöldi sjúklinga með undirtegundirnar afmyndandi liðagigt og ráðandi hryggliðabólgu var of lítill til þess að hægt væri að gera marktækt mat á grundvelli hans.

Í PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 var bati skv. mælikvarða á virkni sjúkdóms (Disease Activity Scale (DAS)) 28 C-virku próteini (C-reactive protein (CRP)) og skv. hlutfalli sjúklinga sem náðu aðlöguðum viðmiðum svörunar sóraliðagigtar (PsA response criteria (PsARC)) meiri hjá apremilasthópnum en þeim sem fengu lyfleysu, eftir 16 vikur (tölulegt p-gildi $p \leq 0,0004$, $p \leq 0,0017$, í hvoru tilviki fyrir sig). Þessi bati var enn til staðar eftir 24 vikur. Meðal sjúklinga sem voru áfram á apremilast meðferðinni sem þeim var slembiraðað á í upphafi rannsóknar, héldust DAS28 (CRP) gildi og PsARC svörun út viku 52.

Í viku 16 og 24 sáust framfarir skv. breytum fyrir virkni í útlimum sem einkenna sóraliðagigt (t.d. fjöldi þrútinna liða, fjöldi sársaukafullra/aumra liða, fingurbólga og festumein) og sórahúðblettum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apremilasti. Meðal sjúklinga sem voru áfram á þeirri apremilast meðferð sem þeir fengu skv. slembiröðun í upphafi rannsóknar, hélst þessi bati út viku 52.

Klínísk svörun hélst samkvæmt sömu breytum fyrir virkni í útlimum og sórahúðblettum í opnu framlengdu rannsóknunum í allt að 5 ár á meðferð.

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Sjúklingar sem fengu meðferð með apremilasti sýndu tölfærðilega marktækar framfarir m.t.t. líkamlegrar færni sem var metin samkvæmt breytingu á mælikvarða á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)) frá upphafsgildi, samanborið við lyfleysu eftir 16 vikur í PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og í rannsóknunum samanlögðum. Framfarir skv. HAQ-DI gildum voru enn til staðar í viku 24.

Meðal sjúklinga sem upphaflega fengu 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring skv. slembiröðun, var breytingin á HAQ-DI gildi í viku 52 frá upphafsgildi -0,333 hjá hópnum sem fékk 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, í samanlagðri greiningu á opna fasanum í PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 rannsóknunum.

Í rannsóknum PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 var sýnt fram á marktækar framfarir m.t.t. heilsutengdra lífsgæða, eins og þau eru mæld skv. breytingum frá upphafsgildum á þeim hluta könnunar á heilsufari sem metur líkamlega færni (Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2)), og gildum á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-fatigue)) hjá sjúklingum á meðferð með apremilasti samanborið við lyfleysu í viku 16 og viku 24. Hjá sjúklingum sem voru áfram á þeirri apremilast meðferð sem þeir fengu skv. slembiröðun í upphafi rannsóknar voru þessar framfarir m.t.t. líkamlegrar færni og FACIT-þreytu enn til staðar í viku 52.

Framfarir í líkamlegri færni sem voru metnar samkvæmt gildum HAQ-DI og SF36v2PF (physical functioning (PF)) og FACIT-þreytu héldust í opnu framlengdu rannsóknunum í allt að 5 ár á meðferð.

Sóri hjá fullorðnum

Öryggi og verkun apremilasts var metin í tveimur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknum ESTEEM 1 og ESTEEM 2) sem alls tóku til 1.257 sjúklinga. Sjúklingarnir voru með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra sem náði yfir $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði, hafði gildi á mælikvarða á útbreiðslu og alvarleika sóra (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)) ≥ 12 og gildi skv. heildarmati lækis á ákveðnum tímapunkti (static Physician Global Assessment (sPGA)) ≥ 3 (miðlungsmikill eða verulegur) og komu jafnframt til greina fyrir ljósameðferð eða altæka meðferð.

Þessar rannsóknir voru svipaðar að uppbyggingu fyrstu 32 vikurnar. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað 2:1 og fengu þeir 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring eða lyfleysu í 16 vikur (samanburðarfasi með lyfleysu) og frá 16. til 32. viku fengu allir sjúklingar 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring (viðhaldsfasi). Meðan á fasanum þegar meðferð er hætt á slembiraðaðan hátt (Randomized Treatment Withdrawal Phase) stóð (vika 32-52) var sjúklingum sem fengu apremilast skv. slembiröðun í upphafi og náðu að minnsta kosti 75% lækkun á PASI gildi sínu (PASI-75) (ESTEEM 1) eða 50% lækkun á PASI gildi (PASI-50) (ESTEEM 2), slembiraðað í viku 32 og fengu þá annaðhvort lyfleysu eða 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Sjúklingar sem var slembiraðað yfir á lyfleysu og misstu PASI-75 svörun (ESTEEM 1) eða höfðu misst 50% af PASI batanum í viku 32 samanborið við upphafsgildi (ESTEEM 2) fengu meðferð að nýju með 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring. Sjúklingar sem ekki náðu tilætlaðri PASI svörun í viku 32, eða var upphaflega slembiraðað á lyfleysu, voru áfram á apremilasti fram í viku 52. Notkun vægra barkstera til úrvortis notkunar á andlit, undir handarkrika og í nára, koltjöruhársápu og/eða salisýlsýrulyfja fyrir hársvörð var leyfð meðan á rannsókninni stóð. Auk þess var einstaklingum sem ekki náðu PASI-75 svörun í ESTEEM 1, eða PASI-50 svörun í ESTEEM 2, leyft að nota útvortis meðferð við sóra og/eða ljósameðferð til viðbótar við meðferðina með 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring.

Eftir 52. vikna meðferð gátu sjúklingarnir haldið áfram að fá 30 mg af apremilasti í framlengdu opnu langtímarannsóknunum ESTEEM 1 og ESTEEM 2 í heildarmeðferðartíma sem var allt að 5 ár (260 vikur).

Í báðum rannsóknunum var aðalendapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem náði PASI-75 í viku 16. Helsti aukaendapunkturinn var það hlutfall sjúklinga sem náði sPGA gildi „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1) í viku 16.

PASI-gildi í upphafi var að meðaltali 19,07 (miðgildi 16,80) og hlutfall sjúklinga með sPGA-gildi 3 (miðlungsmikill) og 4 (verulegur) í upphafi var 70,0% og 29,8 %, í hvoru tilviki fyrir sig, og var hlutfall þess líkamsyfirborðs sem um var að ræða í upphafi að meðaltali 25,19% (miðgildi 21,0%). Um það bil 30% allra sjúklinga höfðu fengið fyrri ljósameðferð og 54% höfðu fengið fyrri hefðbundna altæka og/eða meðferð með líftæknilýfi (biological therapy) til meðferðar við sóra (þ.m.t. þegar meðferð bar ekki árangur), þar af höfðu 37% fengið fyrri hefðbundna altæka meðferð og 30% fyrri meðferð með líftæknilýfi. Um það bil þriðjungur sjúklinga hafði ekki fengið fyrri ljósameðferð, hefðbundna altæka meðferð eða meðferð með líftæknilýfi. Alls höfðu 18% sjúklinga sögu um sóraliðagigt.

Í töflu 5 hér á eftir má sjá það hlutfall sjúklinga sem náði PASI-50, -75 og -90 svörun og sPGA-gildi „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1). Meðferð með apremilasti leiddi til marktæks bata á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra eins og sjá má af hlutfalli sjúklinga með PASI-75 svörun í viku 16, samanborið við lyfleysu. Klínískur bati mældur skv. sPGA, PASI-50 og PASI-90 svörun kom einnig fram í viku 16. Auk þess kom fram ávinningur af meðferð með apremilasti m.t.t. fleiri birtingarmynda sóra, þ.m.t. kláða, sjúkdóms í nöglum, sjúkdóms í hársverði og lífsgæðum.

Tafla 5. Klínísk svörun í viku 16 í rannsóknum ESTEEM 1 og ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Lyfleysa	30 mg tvisvar á sólarhring APR*	Lyfleysa	30 mg tvisvar á sólarhring APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d fyrir „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, 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)
Prósentubreyting á BSA^e (%) meðaltal±staðalfrávik	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Breyting á kláða VAS^f (mm), meðaltal±staðalfrávik	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Breyting á DLQI^g, meðaltal±staðalfrávik	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Breyting á SF-36 MCS^h, meðaltal±staðalfrávik	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 fyrir apremilast samanborið við lyfleysu, nema fyrir ESTEEM 2 PASI 90 þá var p = 0,0042 og breytingu á SF-36 MCS þá var p = 0,0078.

^a FAS = allir sjúklingar sem var slembiraðað (Full Analysis Set)

^b LOCF = síðustu niðurstöður notaðar áfram (Last Observation Carried Forward)

^c PASI = mælikvarði á útbreiðslu og alvarleika sóra (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = heildarmat lækis á sóra (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = líkamsyfirborð (Body Surface Area)

^f VAS = sjónrænn kvarði (Visual Analog Scale (VAS)); 0 = best, 100 = verst

^g DLQI = mælikvarði á lífsgæði einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index); 0 = best, 3 = verst

^h SF-36 MCS = lækisfræðilegar niðurstöður 36-þátta heilsukönnunar, samantekt andlegra þátta (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary).

Sýnt var fram á klínískan ávinning af apremilasti í nokkrum undirflokkum sem skilgreindir voru skv. lýðfræðilegum og klínískum sjúkdómseiginleikum í upphafi rannsóknar (þ.m.t. hve lengi

sórasjúkdómurinn hafði staðið og hvort sjúklingarnir hefðu sögu um sóraliðagigt). Einnig var sýnt fram á klínískan ávinning af apremilasti óháð því hvort notuð hefðu verið lyf við sóra áður og því hver svörun við meðferð við sóra hefði verið. Svörunartíðni var svipuð í öllum þyngdarflokkum.

Svörun við apremilasti var hröð, með marktækt meiri bata á einkennum sóra, þ.m.t. PASI, óþægindum/verkjum í húð og kláða, samanborið við lyfleysu í viku 2. Almennt hafði PASI svörun náðst í viku 16 og hélst út viku 32.

Í báðum rannsóknunum hélst meðalprósenthlutfall bata skv. PASI stöðugt frá upphafsgildi meðan á fasanum þegar meðferð er hætt á slembiraðaðan hátt (randomized treatment withdrawal phase) stóð hjá sjúklingum sem var endurslembiraðað til að fá apremilast í viku 32 (tafla 6).

Tafla 6. Viðvarandi verkun meðal einstaklinga sem var slembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring í upphafi (viku 0) og endurslembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring frá viku 32 til viku 52

	Tímamarkur	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Sjúklingar sem náðu PASI-75 í viku 32	Sjúklingar sem náðu PASI-50 í viku 32
Prósntubreyting á PASI frá upphafsgildi, meðaltal (%) ± staðalfrávik^a	Vika 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Vika 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Vika 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Breyting á DLQI frá upphafsgildi, meðaltal ± staðalfrávik^a	Vika 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Vika 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Vika 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Hlutfall einstaklinga með 0 eða 1 skv. heildarmati læknis á sóra í hársverði (ScPGA), n/N (%)^b	Vika 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Vika 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Vika 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Meðtaldir eru einstaklingar sem var endurslembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring í viku 32 með upphafsgildi og síðara gildi (post-baseline value) í rannsóknarvikunni sem matið fór fram í.

^b N er byggt á einstaklingum með miðlungsmikinn eða meiri sóra í hársverði í upphafi sem var endurslembiraðað til að fá APR 30 tvisvar á sólarhring í viku 32. Ef upplýsingar vantaði voru viðkomandi einstaklingar taldir án svörunar.

Af þeim sjúklingum sem var endurslembiraðað í viku 32 og fengu apremilast í ESTEEM 1 rannsókninni náðu um það bil 61% PASI-75 svörun í viku 52. Af þeim sjúklingum sem höfðu að minnsta kosti PASI-75 svörun og var endurslembiraðað og fengu lyfleysu í viku 32 meðan á fasa þegar meðferð er hætt á slembiraðaðan hátt stóð, voru 11,7% með PASI-75 svörun í viku 52. Miðgildi tímans fram að því að PASI-75 svörun var ekki lengur til staðar, meðal sjúklinga sem var endurslembiraðað í lyfleysuhóp, var 5,1 vika.

Af þeim sjúklingum sem var endurslembiraðað í viku 32 og fengu apremilast í ESTEEM 2 rannsókninni náðu um það bil 80,3% PASI-50 svörun í viku 52. Af þeim sjúklingum sem höfðu að minnsta kosti PASI-50 svörun og var endurslembiraðað í lyfleysuhóp í viku 32 voru 24,2% með PASI-50 svörun í viku 52. Miðgildi tímans fram að því að 50% af PASI batanum í viku 32 hafði tapast var 12,4 vikur.

Eftir að meðferð var hætt í viku 32, samkvæmt slembiröðun, náðu um það bil 70% sjúklinga í ESTEEM 1 rannsókninni og 65,6% sjúklinga í ESTEEM 2 rannsókninni aftur PASI-75 (ESTEEM 1) eða PASI-50 (ESTEEM 2) svörun eftir að meðferð með apremilasti var hafin að nýju. Rannsóknin var

byggð upp þannig að tímalengd meðferðar eftir að hún var hafin að nýju var mismunandi, og var hún á bilinu 2,6 til 22,1 vika.

Í ESTEEM 1 rannsókninni var sjúklingum sem var slembiraðað og fengu apremilast í upphafi rannsóknarinnar og sem náðu ekki PASI-75 svörum í viku 32 leyft að nota samhliða útvortis meðferð og/eða UVB ljósameðferð frá viku 32 til 52. Af þessum sjúklingum náðu 12% PASI-75 svörum í viku 52 með apremilasti ásamt útvortis meðferð og/eða ljósameðferð.

Í ESTEEM 1 og ESTEEM 2 rannsóknunum, sást marktækur bati (minnkun) á sóra í nöglum, eins og hann er mældur með prósentubreytingu að meðaltali frá upphafsgildi skv. stuðli fyrir alvarleika sóra í nöglum (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í viku 16 ($p < 0,0001$ og $p = 0,0052$ í hvoru tilviki fyrir sig). Enn meiri bati á sóra í nöglum sást í viku 32 hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð með apremilasti.

Í ESTEEM 1 og ESTEEM 2 rannsóknunum sást marktækur bati á sóra í hársverði sem var að minnsta kosti miðlungsmikill að alvarleika (≥ 3) samkvæmt hlutfalli sjúklinga sem náðu því að sjúkdómurinn væri „ekki til staðar“ (0) eða „minniháttar“ (1), samkvæmt heildarmati læknis á sóra í hársverði (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment (ScPGA)) í viku 16, hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$ í báðum rannsóknunum). Yfirleitt hélst batinn hjá einstaklingum sem var endurslembiraðað og fengu apremilast í viku 32 út viku 52 (tafla 6).

Í ESTEEM 1 og ESTEEM 2 rannsóknunum var sýnt fram á marktæka aukningu lífsgæða samkvæmt mælikvarða á lífsgæði einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) og SF-36v2MCS hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 5). Bati samkvæmt DLQI hélst út viku 52 hjá einstaklingum sem var endurslembiraðað og fengu apremilast í viku 32 (tafla 6). Auk þess náðist marktækur bati samkvæmt stuðli fyrir spurningalista um takmarkanir á starfsgetu (Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) Index) hjá sjúklingum sem fengu apremilast samanborið við lyfleysu í ESTEEM 1 rannsókninni.

Meðal 832 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring, héldu 443 sjúklingar (53%) áfram í framlengdu langtímarannsóknirnar ESTEEM 1 og ESTEEM 2 og af þeim voru 115 sjúklingar (26%) ennþá á meðferð í 260. viku. Hjá sjúklingum sem fengu apremilast áfram í framlengdu opnu rannsóknunum ESTEEM 1 og ESTEEM 2, héldust framfarir m.t.t. PASI gilda, áhrifa á BSA, kláða, nagla og lífsgæðagilda, almennt í allt að 5 ár.

Langtímaöryggi 30 mg af apremilasti tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum með sóraliðagigt og sóra var metið m.t.t. heildartímalengdar meðferðar í allt að 5 ár. Langtímareynsla af apremilasti í opnu framlengdu rannsóknunum á apremilasti var almennt sambærileg við 52 vikna rannsóknirnar.

Sóri hjá börnum

Gerð var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu (SPROUT) hjá 245 börnum 6 til 17 ára (meðtöldum) með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra sem voru hæf fyrir ljósameðferð eða altæka meðferð. Einstaklingar skráðir í rannsóknina voru með sPGA gildi ≥ 3 (miðlungsmikill eða verulegur sjúkdómur) sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði og PASI gildi ≥ 12 , með sóra sem hafði ekki náðst viðunandi stjórn á með útvortis meðferð eða sem ekki kom til greina fyrir útvortis meðferð.

Einstaklingum var slembiraðað í 2:1 til að fá annað hvort apremilast ($n = 163$) eða lyfleysu ($n = 82$) í 16 vikur. Einstaklingar sem vógu 20 kg til < 50 kg í upphafi fengu 20 mg tvisvar á sólarhring eða lyfleysu tvisvar á sólarhring og einstaklingar sem vógu ≥ 50 kg í upphafi fengu 30 mg tvisvar á sólarhring eða lyfleysu tvisvar á sólarhring. Í 16. viku var hópnum sem fékk lyfleysu skipt yfir í að fá apremilast (í skammti byggðum á þyngd í upphafi) og apremilast hópurinn fékk lyfið áfram (í samræmi við upphaflega úthlutaða skammtaætlan) til og með 52. viku. Einstaklingum var leyft að nota útvortis lítið virka eða milda barkastera á andlit, holhönd og nára og lyfjalaus rakakrem á húðsár eingöngu.

Aðalendapunktur var það hlutfall einstaklinga sem náði sPGA svörun (stig skilgreind sem ekki til staðar [0] eða minniháttar [1] með að minnsta kosti 2-stiga lækkun frá upphafi) í 16. viku. Lykilaukaendapunktur var það hlutfall einstaklinga sem náði PASI-75 svörun (að minnsta kosti 75% lækkun frá PASI stigi í upphafi) í 16. viku. Aðrir endapunkturar í 16. viku voru meðal annars það hlutfall einstaklinga sem náði PASI-50 svörun (að minnsta kosti 50% lækkun frá PASI stigi í upphafi), PASI-90 svörun (að minnsta kosti 90% lækkun frá PASI stigi í upphafi) og svörun samkvæmt mælikvarða á lífsgæði barna með húðsjúkdóm (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)) (CDLQI heildarstig 0 eða 1), hlutfallsleg breyting á líkamsyfirborði sem sjúkdómurinn nær til frá upphafi, breyting á PASI stigi frá upphafi og breyting á CDLQI heildarstigi frá upphafi.

Skráðir einstaklingar í rannsókninni voru á aldrinum 6 til 17 ára, miðgildisaldur 13 ára; 41,2% einstaklinga voru 6 til 11 ára og 58,8% einstaklinga voru 12 til 17 ára. Sjúkdómurinn náði að meðaltali til 31,5% (miðgildi 26,0%) af líkamsyfirborði í upphafi, PASI stig var að meðaltali 19,8 (miðgildi 17,2) í upphafi og hlutföll einstaklinga með sPGA stig 3 (miðlungsmikið) og 4 (verulegt) í upphafi voru 75,5% og 24,5%, í þeirri röð. Af þeim einstaklingum sem voru skráðir í rannsóknina höfðu 82,9% ekki áður fengið hefðbundna altæka meðferð, 82,4% höfðu ekki áður fengið ljósamedferð og 94,3% höfðu ekki áður fengið meðferð með líftæknilyfi.

Niðurstöður verkunar í 16. viku eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7. Niðurstöður verkunar í 16. viku hjá börnum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra (ITT-þýði)

Endapunktur ^a	SPROUT	
	Lyfleysa	Apremilast
Fjöldi slembiraðaðra einstaklinga	N = 82	N = 163
sPGA svörun ^b	11,5%	33,1%
PASI-75 svörun ^b	16,1%	45,4%
PASI-50 svörun ^b	32,1%	70,5%
PASI-90 svörun ^b	4,9%	25,2%
Hlutfallsleg breyting frá upphafi á líkamsyfirborði ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Breyting frá upphafi á CDLQI stigi ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Fjöldi einstaklinga með CDLQI stig ≥ 2 í upphafi	N = 76	N = 148
CDLQI svörun ^b	31,3%	35,4%

CDLQI = mælikvarði á lífsgæði barna með húðsjúkdóm (Children's Dermatology Life Quality Index);

ITT = þýði sem ætlunin var að meðhöndla; PASI = mælikvarði á útbreiðslu og alvarleika sóra (Psoriasis Area and Severity Index); sPGA = heildarmat læknis á ákveðnum tímapunkti (Static Physician Global Assessment);

^a Apremilast 20 eða 30 mg tvisvar á sólarhring samanborið við lyfleysu í 16. viku; p-gildi < 0,0001 fyrir sPGA svörun og PASI-75 svörun, tölulegt p-gildi < 0,01 fyrir alla aðra endapunkta nema CDLQI svörun (tölulegt p-gildi 0,5616)

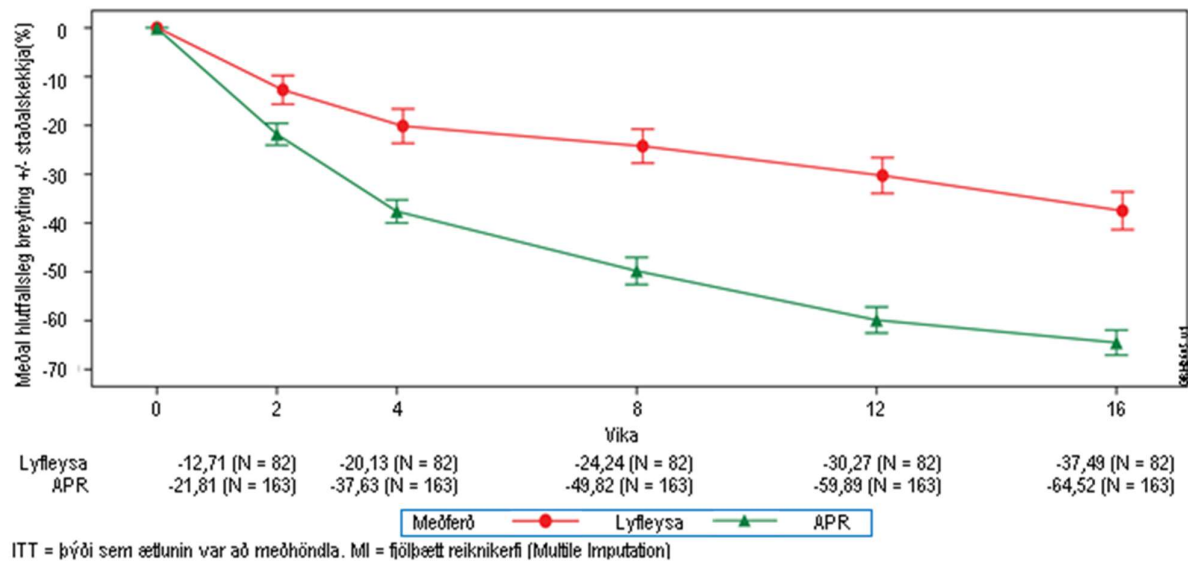
^b Hlutfall einstaklinga sem náði svörun

^c Meðaltal minnstu fervika +/- staðalskekkja

^d 0 = besta stig, 30 = versta stig

Meðalhlutfall breytinga frá upphafi á PASI heildarstigi hjá einstaklingum sem fengu meðferð með apremilasti og með lyfleysu meðan á samanagerðarfasanum með lyfleysu stóð er sýnt í mynd 2.

Mynd 2. Hlutfallsleg breyting frá upphafi á PASI heildarstigi til og með 16. viku (ITT-þýði;MI)



Meðal þeirra sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá apremilast var sPGA svörun, PASI-75 svörun og öðrum endapunktum sem höfðu náðst í 16. viku viðhaldið til og með 52. viku.

Behçetssjúkdómur

Verkun og öryggi apremilast voru metin í III. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (RELIEF) á fullorðnum sjúklingum með virkan Behçetssjúkdóm með sár í munni. Sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með að minnsta kosti einu BD-lyfi sem ekki er líftæknilýf gegn sárum í munni og voru hæfir í altæka meðferð. Samhliða meðferð við Behçetssjúkdómi var ekki heimiluð. Rannsóknarþýðið uppfyllti skilyrði International Study Group (ISG) fyrir Behçetssjúkdóm um að eiga sér sögu um sár á húð (98,6%), sár á kynfærum (90,3%), einkenni í vöðvum og beinum (72,5%), einkenni í augum (17,4%), miðtaugakerfi (9,7%), einkenni í meltingarfærum (9,2%), lyppubólgu (2,4%) og æðakvilla (1,4%). Sjúklingar með alvarlegan Behçetssjúkdóm, skilgreindir sem þeir þar sem virkt mikilvægt líffæri átti þátt (t.d. með mengisheilabólgu eða lungnaslagæðargúlp) voru útilokaðir.

Samtals var 207 sjúklingum með Behçetssjúkdóm slembiraðað 1:1 til að fá apremilast 30 mg tvisvar á dag (n = 104) eða lyfleysu (n = 103) í 12 vikur (fasi með samanburði við lyfleysu) og frá viku 12 til 64 fengu allir sjúklingarnir apremilast 30 mg tvisvar á dag (virkur meðferðarfasi). Aldur sjúklinga var frá 19 til 72 ára, meðalaldur 40 ár. Behçetssjúkdómurinn varði að meðaltali 6,84 ár. Allir sjúklingarnir áttu sér sögu um ítrekuð sár í munni með a.m.k. 2 sár í munni við skimun og slembiröðun: meðalgildi fjölda sára í munni við upphaf var 4,2 og 3,9 hjá apremilast- og lyfleysuhópunum í þeirri röð.

Aðalendapunkturinn var flatarmál undir ferli (AUC) fyrir fjölda sára í munni frá upphafi út viku 12. Aukaendapunktur voru aðrar mælingar á sárum í munni: sársauki vegna sára í munni mælt á sjónrænum kvarða (VAS), hlutfall sjúklinga sem eru lausir við sár í munni (heildarsvörun), tími þar til bati á sárum í munni hófst og hlutfall sjúklinga sem hlutu bata á sárum í munni út viku 6 og eru enn án sára í munni við hverja heimsókn í að minnsta kosti 6 vikur til viðbótar meðan á 12 vikna meðferðarfasa með samanburði við lyfleysu stóð. Aðrir endapunktur eru virknistig Behçet-heilkennis (BSAS), núverandi virknimynd Behçetssjúkdóms (BDCAF), ásamt stigi fyrir núverandi virknistuðul Behçetssjúkdóms (BDCAI), mat sjúklings á virkni sjúkdómsins („Patient’s Perception of Disease Activity“), almennt mat læknis á virkni sjúkdómsins („Clinician’s Overall Perception of Disease Activity“) og lífsgæðaspurningalisti Behçetssjúkdóms (BD QoL).

Mælingar á sárum í munni

Apremilast 30 mg tvisvar á dag leiddi til marktæks bata á sárum í munni eins og sýnt var fram á með flatarmáli undir ferli (AUC) fyrir fjölda sára í munni frá upphafi út viku 12 ($p < 0,0001$), samanborið við lyfleysu.

Sýnt var fram á marktækar framfarir hvað varðar aðra mæliþætti fyrir sár í munni við viku 12.

Tafla 8. Klínísk svörun við sárum í munni við viku 12 í RELIEF (ITT-þýði)

Endapunktur ^a	Lyfleysa N = 103	Apremilast 30 mg BID N = 104
AUC ^b fyrir fjölda sára í munni frá upphafsgildi út viku 12 (MI)	LS meðalbreyting 222,14	LS meðalbreyting 129,54
Breyting frá upphafsgildi í sársauka vegna sára í munni samkvæmt mælingum með VAS ^c í viku 12 (MMRM)	LS meðalbreyting -18,7	LS meðalbreyting -42,7
Hlutfall einstaklinga sem hlutu bata á sárum í munni (lausir við sár í munni) út viku 6 og sem eru enn lausir við sár í munni við hverja heimsókn í að minnsta kosti 6 vikur til viðbótar á 12 vikna meðferðarfasa með samanburði við lyfleysu	4,9%	29,8%
Meðaltími (vikur) fram að bata á sárum í munni á meðan á meðferðarfasa með samanburði við lyfleysu stendur	8,1 vikur	2,1 vikur
Hlutfall einstaklinga með heildarsvörun við sárum í munni við viku 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Hlutfall einstaklinga með hlutasvörun við sárum í munni ^d við viku 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = þýði sem ætlunin var að meðhöndla; LS = minnstu kvaðröt; MI = margs konar útreikningur; MMRM = blandað líkan með endurteknum mælingum; NRI = útreiknaður fjöldi þeirra sem ekki sýna svörun; BID = tvisvar á dag.

^a p-gildi < 0,0001 fyrir allt apremilast samanborið við lyfleysu

^b AUC = flatarmál undir ferli.

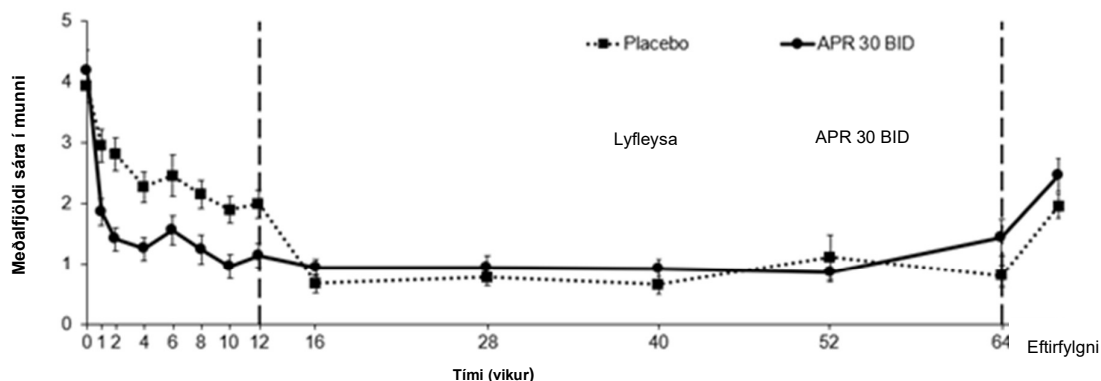
^c VAS = Visual Analog kvarði; 0 = enginn sársauki, 100 = versti mögulegi sársauki.

^d Hlutasvörun við sárum í munni = fjöldi sára í munni minnkaði um $\geq 50\%$ frá upphafsgildi (tilraunagreining); nafngildi p-gildis – < 0,0001

Á meðal þeirra 104 sjúklinga sem var upprunalega slembiraðað fyrir apremilast 30 mg tvisvar á dag, héldu 75 sjúklingar (u.þ.b. 72%) þessari meðferð áfram við viku 64. Marktæk minnkun á meðalfjölda sára í munni og sársauka vegna sára í munni kom fram hjá hópnum sem fékk apremilast 30 mg tvisvar á dag samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu við hverja heimsókn, við viku 1, út viku 12 hvað varðar fjölda sára í munni ($p \leq 0,0015$) og sársauka vegna sára í munni ($p \leq 0,0035$). Hjá sjúklingum sem fengu áframhaldandi meðferð með apremilasti og tóku áfram þátt í rannsókninni, var bati á sárum í munni og minnkun á sársauka vegna sára í munni viðvarandi út viku 64 (myndir 3 og 4).

Hjá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá apremilast 30 mg tvisvar á dag og tóku áfram þátt í rannsókninni var hlutfall sjúklinga með heildarsvörun og hlutasvörun við sárum í munni viðvarandi út viku 64 (53,3% og 76,0% í þeirri röð).

Mynd 3. Meðalfjöldi sára í munni við tímamark út viku 64 (ITT-þýði; DAO)



Vikur	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64 Eftirfylgni
Lyfleysa, n (Meðaltal)	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 (Meðaltal)	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)

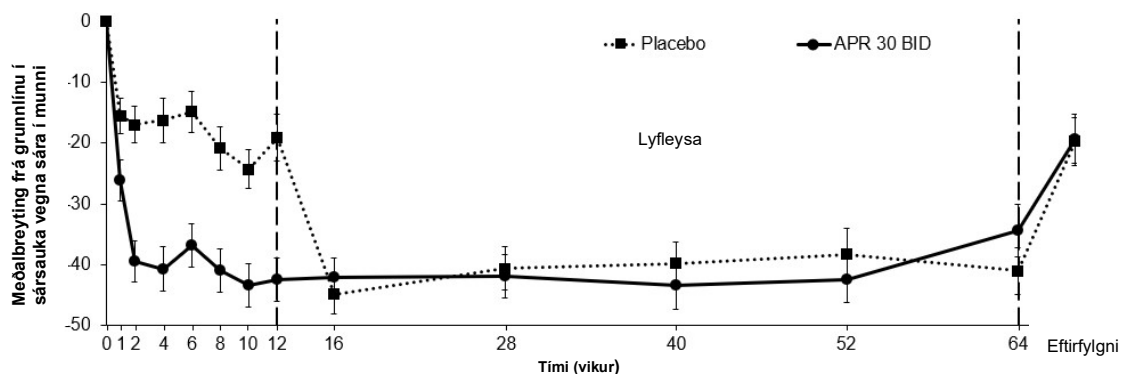
ITT = þýði sem ætlun var að meðhöndla; DAO = gögn eins og greind.

APR 30 BID = apremilast 30 mg tvisvar á dag.

Athugið: Lyfleysa eða APR 30 mg BID gefur til kynna þá meðferðarhópa sem sjúklingum var slembiraðað í. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var skipt yfir í APR 30 BID í viku 12.

Eftirfylgni tímamarkur var 4 vikum eftir að sjúklingar luku viku 64 eða 4 vikum eftir að sjúklingar hættu meðferð fram að viku 64.

Mynd 4. Meðalbreyting frá upphafsgildi fyrir verki út af sárnum í munni á Visual Analog skalanum fyrir tímamark út viku 64 (ITT-þýði; DAO)



Vikur	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64 Eftirfylgni
Lyfleysa, n (Meðaltal)	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 (Meðaltal)	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 = apremilast tvisvar á dag; ITT = þýði sem ætlunin var að meðhöndla; DAO = gögn eins og greind

Athugið: Lyfleysa eða APR 30 mg BID gefur til kynna þá meðferðarhópa sem sjúklingum var slembiraðað í. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var skipt yfir í APR 30 BID í viku 12.

Eftirfylgni tímamarkur var 4 vikum eftir að sjúklingar luku viku 64 eða 4 vikum eftir að sjúklingar hættu meðferð fyrir viku 64.

Heildarframfarir í virkni Behçetssjúkdóms

Apremilast 30 mg tvisvar á dag, samanborið við lyfleysu, leiddi til marktækrar minnkunar í heildarvirkni sjúkdómsins, eins og sjá má út frá meðalbreytingu frá upphafsgildi við viku 12 í BSAS

($p < 0,0001$) og BDCAF (BDCAI, mat sjúklings á virkni sjúkdómsins og almennu mati læknis á virkni sjúkdómsins; $p\text{-gildi} \leq 0,0335$ fyrir alla þrjá þætti).

Hjá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá apremilast 30 mg tvisvar á dag sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni voru framfarir (meðalbreyting frá upphafsgildi) í bæði BSAS og BDCAF viðvarandi við viku 64.

Framfarir í lífsgæðum

Apremilast 30 mg tvisvar á dag, samanborið við lyfleysu, leiddi til marktækra framfara í lífsgæðum (QoL) við viku 12, eins og sýnt var fram á með lífsgæðaspurningalista Behçetssjúkdóms (BD QoL) ($p = 0,0003$).

Hjá sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá apremilast 30 mg tvisvar á dag sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni héldust framfarir á lífsgæðum samkvæmt spurningalista Behçetssjúkdóms (BD QoL) út viku 64.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á apremilasti hjá einum eða fleiri undirhópum barna við Behçetssjúkdómi og sóraliðagigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Apremilast frásogast vel með raunaðgengi eftir inntöku um það bil 73%, og er miðgildi tímalengdar ($t_{\max}$) fram að hámarksþéttni í plásma ($C_{\max}$) um það bil 2,5 klst. Lyfjahvörf apremilasts eru línuleg og er aukning á altækri útsetningu í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 10 til 100 mg á sólarhring. Uppsöfnun er í lágmarki þegar apremilast er gefið einu sinni á sólarhring og um það bil 53% hjá heilbrigðum einstaklingum og 68% hjá sjúklingum með sóra þegar það er gefið tvisvar á sólarhring. Gjöf lyfsins með mat breytir ekki aðgengi þess og því má gefa apremilast með eða án matar.

Dreifing

Binding apremilasts við plasmaprótein hjá mönnum er um það bil 68%. Dreifingarrúmmál er að meðaltali 87 lítrar, sem sýnir dreifingu utan blóðrásar.

Umbrot

Apremilast umbrotnar ítarlega bæði fyrir tilstilli CYP-miðlaðra ferla og ferla þar sem ekki er um CYP-miðlun að ræða, þ.m.t. oxunar, vatnsrofs og samtengingar, sem bendir til þess að hömlun á einni úthreinsunarleið sé ekki líkleg til að valda verulegum lyfjamilliverkunum. Oxun apremilasts verður fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4, með minniháttar framlagi CYP1A2 og CYP2A6. Eftir inntöku er apremilast helsti þátturinn í blóðrásinni. Apremilast umbrotnar ítarlega og aðeins 3% af upprunalega lyfinu kemur fram í þvagi og 7% í hægðum. Helsta óvirka umbrotsefnið í blóðrásinni er glúkúróníðtengt *O*-afmetýlerað apremilast (M12). Í samræmi við það að apremilast er hvarfefni fyrir CYP3A4, minnkar útsetning fyrir apremilasti þegar það er gefið samhliða rífampisíni sem er öflugur hvati á CYP3A4.

In vitro er apremilast hvorki hemill né hvati á cýtokrómi P450 ensím. Því er ólíklegt að apremilast sem gefið er samtímis hvarfefnum CYP ensíma hafi áhrif á úthreinsun og útsetningu fyrir virkum efnum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma.

In vitro er apremilast hvarfefni og vægur hemill á P-glýkóprótein ($IC_{50} > 50 \mu M$), hins vegar er ekki búist við að klínískt mikilvægar P-gp miðlaðar lyfjamilliverkanir eigi sér stað.

In vitro hefur apremilast lítil eða engin hamlandi áhrif ($IC_{50} > 10 \mu M$) á lífrænu anjónaflutningspróteinin (Organic Anion Transporter (OAT)) OAT1 og OAT3, lífræna katjónaflutningspróteinið (Organic Cation Transporter (OCT)) OCT2, lífræna anjóna flutningsfjölpeptíðin (Anion Transporting Polypeptide (OATP)) OATP1B1 og OATP1B3 eða brjóstakrabbameinsviðnámspróteinið (breast cancer resistance protein (BCRP)) og það er ekki hvarfefni fyrir þessi flutningsprótein. Því eru klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir ólíklegar þegar apremilast er gefið samtímis lyfjum sem eru hvarfefni fyrir eða hemlar á þessi flutningsprótein.

Brotthvarf

Úthreinsun apremilasts úr plasma er að meðaltali um það bil 10 lítrar/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum og lokahelmingunartími brotthvarfs um það bil 9 klukkustundir. Eftir gjöf geislamerks apremilasts til inntöku kemur um það bil 58% geislavirkninnar fram í þvagi og u.þ.b. 39% í hægðum, en um 3% geislavirka skammtsins sem apremilast í þvagi og 7% sem apremilast í hægðum.

Aldraðir sjúklingar

Apremilast var rannsakað hjá ungum og öldruðum heilbrigðum einstaklingum. Útsetning hjá öldruðum einstaklingum (65 til 85 ára) er um það bil 13% hærri hvað varðar AUC-gildi og um það bil 6% hærri hvað varðar C_{max} fyrir apremilast en hjá ungum einstaklingum (18 til 55 ára að aldri). Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum hjá einstaklingum eldri en 75 ára eru takmarkaðar. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Lyfjahvörf apremilast voru metin í klínískri rannsókn hjá einstaklingum 6 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra við ráðlagða skammtaáætlun handa börnum (sjá kafla 5.1). Greining á þýðislyfjahvörfum benti til þess að útsetning fyrir amepirilasti við jafnvægi (AUC og C_{max}) hjá börnum sem fengu skammtaáætlun handa börnum (20 mg eða 30 mg tvisvar á sólarhring, byggt á líkamsþyngd) væri svipuð útsetningu við jafnvægi hjá fullorðnum með 30 mg skammt tvisvar á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn mikilvægur munur er á milli lyfjavarfa apremilasts hjá fullorðnum sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og paraðra heilbrigðra einstaklinga ($N = 8$ í hvoru tilviki fyrir sig). Niðurstöðurnar styðja það að ekki sé þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá 8 fullorðnum einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem fengu stakan 30 mg skammt af apremilasti hækkaði AUC-gildi um u.þ.b. 89% og C_{max} apremilasts um u.þ.b. 42%. Hjá fullorðnum sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúslunarrhæði minni en 30 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) skal minnka apremilast skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá börnum 6 ára og eldri með verulega skerta nýrnastarfsemi skal minnka apremilast skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum sem vega að minnsta kosti 50 kg og í 20 mg einu sinni á sólarhring hjá börnum sem vega 20 kg til minna en 50 kg (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Miðlungsmikil og veruleg skerðing á lifrastarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf apremilasts og aðalumbrotsefnis þess, M12. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Ekkert bendir til eiturverkana á ónæmiskerfi, ertingar í húð eða hugsanlegra ljóseiturhrifa.

Frjósemi og þroski fósturvísis á frumstigi

Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns músum hafði apremilast, til inntöku, í skömmtum sem voru 1, 10, 25 og 50 mg/kg/sólarhring engin áhrif á frjósemi karlkyns dýra; NOAEL (the No Observed Adverse Effect Level) fyrir frjósemi hjá karlkyns músum var meira en 50 mg/kg/sólarhring 3-föld klínísk útsetning.

Í sameinaðri rannsókn á eiturverkunum á bæði frjósemi hjá kvenkyns músum og fósturvísis-/fósturþroska með skömmtum til inntöku sem voru 10, 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring varð lenging á tíðahring og lenging á tíma fram að mökun við skammta sem voru 20 mg/kg/sólarhring og stærri, en þrátt fyrir það mökðu allar mýsnar sig og tíðni þungana var óbreytt. NOEL (the No Observed Effect Level) fyrir frjósemi hjá kvendýrum var 10 mg/kg/sólarhring (1,0-föld klínísk útsetning).

Fósturvísis-/fósturþroski

Í sameinaðri rannsókn á eiturverkunum á bæði frjósemi hjá kvenkyns músum og fósturvísis-/fósturþroska með skömmtum til inntöku sem voru 10, 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring, jókst raunþyngd og/eða hlutfallsleg þyngd hjarta móðurdýra við 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring. Fjöldi snemmbúins uppsogs fósturvísa og fækkun beingerðra ristarbeina kom fram við 20, 40 og 80 mg/kg/sólarhring. Minnkuð fósturþyngd og seinkuð beinmyndun beins yfir hnakkabeini höfuðkúpunnar (supraoccipital bone) komu fram við 40 og 80 mg/kg/sólarhring. NOEL fyrir móðurdýr og fyrir þroska hjá músum var 10 mg/kg/sólarhring (1,3-föld klínísk útsetning).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísis-/fósturþroska hjá öpum, leiddu skammtar til inntöku sem voru 20, 50, 200 og 1.000 mg/kg/sólarhring til skammtaháðrar aukningar á fósturlátum við skammta sem voru 50 mg/kg/sólarhring og stærri. Engin áhrif á fósturlát, sem tengdust rannsóknarlyfinu, komu fram við 20 mg/kg/sólarhring (1,4-föld klínísk útsetning).

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Í rannsókn sem gerð var fyrir og eftir got, var apremilast gefið þunguðum kvenkyns músum til inntöku í skömmtum sem voru 10, 80 og 300 mg/kg/sólarhring frá 6. degi meðgöngu (Gestation Day (GD)) til 20. dags mjólkurmyndunar. Þyngdartap móðurdýra og þyngdaraukning, og eitt dauðsfall í tengslum við erfiðleika við að gjóta ungunum kom fram við 300 mg/kg/sólarhring. Líkamleg einkenni um eiturverkanir á móðurdýr í tengslum við got komu einnig fram hjá einni mús við 80 mg/kg/sólarhring og einni mús við 300 mg/kg/sólarhring. Aukinn ungadauði fyrir og eftir got og minni líkamsþyngd unga í fyrstu vikunni sem þeir voru á spena kom fram við ≥ 80 mg/kg/sólarhring ($\geq 4,0$ -föld klínísk útsetning). Engin apremilast-tengd áhrif á tímalengd meðgöngu, fjölda þungaðra mósa við lok meðgöngutímans, fjölda mósa sem gutu ungum, eða nein önnur áhrif á þroska hjá ungunum fram yfir 7. dag eftir got, komu fram. Líklegt er að áhrif á þroska unganna á fyrstu viku eftir got tengist apremilast-tengdu eiturverkunum á ungana (minni þyngd unga og minni lífvænleiki) og/eða skortur á umönnun móður (hærri tíðni mjólkurleysis í maga unganna). Fylgst var með öllum áhrifum á þroska fyrstu vikuna eftir got. Engin apremilast-tengd áhrif komu fram meðan ungarnir voru á spena eða eftir að þeir hættu á spena, þ.m.t. breytur varðandi kynþroska, hegðun, mökun, frjósemi og leg. NOEL hjá músum fyrir eiturverkanir á móður og F1 kynslóð var 10 mg/kg/sólarhring (1,3-falt klínískt AUC-gildi).

Rannsóknir á krabbameinsmyndun

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í tengslum við meðferð með apremilasti.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni

Apremilast veldur ekki eiturverkunum á erfðaeefni. Apremilast olli ekki stökkbreytingum á Ames prófi og ekki heldur afbrigðilegum litningum í ræktuðum eitilfrumum úr blóði manna, hvorki með eða án hvatningar efnaskipta. Apremilast olli ekki litningasundrun í *in vivo* örkjarnaprófi hjá músum við skammta sem voru allt að 2.000 mg/kg/sólarhring.

Aðrar rannsóknir

Ekkert bendir til eiturverkana á ónæmiskerfi, ertingar í húð eða hugsanlegra ljóseiturhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)

Laktósaeinhýdrat

Natríumkroskarmellósi (E468)

Magnesíumsterat (E572)

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Tvíasetýleruð einglýseríð (E472a)

Rautt járnnoxíð (E172)

20 mg töflurnar innihalda einnig gult járnnoxíð (E172).

30 mg töflurnar innihalda einnig gult járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Apremilast Accord upphafsmeðferðarpakkningar

PVC/PVDC-álþynnupakkningar sem innihalda 27 filmuhúðaðar töflur (4 × 10 mg, 23 x 20 mg).

PVC/PVDC-álþynnupakkningar sem innihalda 27 filmuhúðaðar töflur (4×10 mg, 4×20 mg og 19×30 mg).

Apremilast Accord 20 mg pakkningar

PVC/PVDC-álþynnupakkningar sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur, í pakkningastærðum með 56 töflum.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaálþynnur sem innihalda 14×1 filmuhúðaðar töflur, í pakkningastærðum með 56×1 töflum.

Apremilast Accord 30 mg pakkningar

PVC/PVDC-álþynnupakkningar sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur, í pakkningastærðum með 56 töflum eða fjölpakkningum með 168 (3 pakkningar með 56) filmuhúðuðum töflum.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaálþynnur sem innihalda 14×1 filmuhúðaðar töflur, í pakkningastærðum með 56×1 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg filmuhúðaðar töflur (upphafsmeðferðarpakkning)

EU/1/24/1796/005

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg filmuhúðaðar töflur (upphafsmeðferðarpakkning)

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.emea.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Pólland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefðáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Veskisspjald sem inniheldur 2-vikna upphafsmeðferðarpakkningu

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg eða 20 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Upphafsméðferðarpakkning

Hver pakkning með 27 filmuhúðuðum töflum fyrir 2 vikna meðferðaráætlun inniheldur:
4 filmuhúðaðar töflur með 10 mg
23 filmuhúðaðar töflur með 20 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Vika 1

Vika 2

Dagur 1 Dagur 8

Dagur 2 Dagur 9

Dagur 3 Dagur 10

Dagur 4 Dagur 11

Dagur 5 Dagur 12

Dagur 6 Dagur 13

Dagur 7 Dagur 14

Sól sem tákn fyrir morgunskammt

Tungl sem tákn fyrir kvöldskammt

Sjá veskisspjaldið til að fá upplýsingar um dagsskammt.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1796/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Veskisspjald sem inniheldur 2-vikna upphafsmeðferðarpakkningu

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg, 20 mg eða 30 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Upphafsméðferðarpakkning

Hver pakkning með 27 filmuhúðuðum töflum fyrir 2 vikna meðferðaráætlun inniheldur:

4 filmuhúðaðar töflur með 10 mg
4 filmuhúðaðar töflur með 20 mg
19 filmuhúðaðar töflur með 30 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Vika 1

Vika 2

Dagur 1 Dagur 8

Dagur 2 Dagur 9

Dagur 3 Dagur 10

Dagur 4 Dagur 11

Dagur 5 Dagur 12

Dagur 6 Dagur 13

Dagur 7 Dagur 14

Sól sem tákn fyrir morgunskammt

Tungl sem tákn fyrir kvöldskammt

Sjá veskisspjaldið til að fá upplýsingar um dagsskammt.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1796/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna innsiglið inni í veskisspjaldinu

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 10 mg töflur

Apremilast Accord 20 mg töflur

apremilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna innsiglið inn í veskisspjaldið

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 10 mg töflur

Apremilast Accord 20 mg töflur

Apremilast Accord 30 mg töflur

apremilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 20 mg filmhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 20 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla
56 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apremilast Accord 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Apremilast Accord 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (með Blue Box)

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 168 (3 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1796/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Apremilast Accord 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FJÖLPAKKNINGA án Blue Box

1. HEITI LYFS

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

56 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1796/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Apremilast Accord 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Apremilast Acccord 20 mg töflur
apremilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Apremilast Acccord 30 mg töflur
apremilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur
Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur
apremilast

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Apremilast Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Apremilast Accord
3. Hvernig nota á Apremilast Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Apremilast Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Apremilast Accord og við hverju það er notað

Upplýsingar um Apremilast Accord

Apremilast Accord inniheldur virka efnið „apremilast“. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast fosfódíesterasa 4 hemlar, sem hjálpa til við að draga úr bólgu.

Notkun Apremilast Accord

Apremilast Accord er notað til meðferðar hjá fullorðnum við eftirfarandi sjúkdómum:

- **Virk sóraliðagigt** - ef þú getur ekki notað aðra tegund lyfja sem nefnast „sjúkdómstemprandi gigtarlyf“ eða ef þú hefur prófað eitt af þessum lyfjum án árangurs.
- **Miðlungsmikill eða verulegur langvinnur skellusóri** – ef þú getur ekki notað einhverja af eftirfarandi meðferðum eða ef þú hefur prófað eina af þessum meðferðum án árangurs:
 - ljósameðferð – meðferð þar sem ákveðin svæði húðarinnar eru útsett fyrir útfjólubláu ljósi
 - altæk meðferð – meðferð sem hefur áhrif á allan líkamann en ekki bara staðbundin áhrif, svo sem meðferð með „cýklósporín“, „metótrexati“ eða „sóraleni“.
- **Behçetssjúkdómur** - meðferð við sárum í munni sem er algengt vandamál fyrir fólk með þennan sjúkdóm.

Apremilast Accord er notað til meðferðar barna og unglunga 6 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 20 kg með eftirfarandi sjúkdóm:

- **Miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra** – ef lækinn ákveður að það sé viðeigandi að þú fái altæka meðferð eins og með Apremilast Accord.

Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, en honum fylgir yfirleitt sóri, bólgusjúkdómur í húð.

Skellusóri

Sóri er bólgu sjúkdómur í húð sem getur valdið rauðum, hreistruðum, þykkum, sársaukafullum skellum sem valda kláða í húðinni og getur einnig haft áhrif á hársvörð og neglur.

Behçetssjúkdómur

Behçetssjúkdómur er sjaldgæf tegund af bólgu sjúkdóm sem hefur áhrif á marga hluta líkamans. Algengasta vandamálið eru sár í munni.

Verkun Apremilast Accord

Sóraliðagigt, sóri og Behçetssjúkdómur eru yfirleitt ævilangir sjúkdómar og eins og stendur er engin lækning til við þeim. Apremilast Accord verkar með því að draga úr virkni ensíms í líkamanum sem nefnist fosfodíesterasi 4, sem á þátt í bólgu myndun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms getur Apremilast Accord hjálpað til við að ná stjórn á bólgunni sem tengist sóraliðagigt, sóra og Behçetssjúkdómi og með því minnkað einkenni þessara sjúkdóma.

Þegar um sóraliðagigt hjá fullorðnum er að ræða dregur meðferð með Apremilast Accord úr þrota og verkjum í liðum og getur bætt almennt líkamlegt ástand þitt.

Þegar um sóra hjá fullorðnum og hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri og sem vega að minnsta kosti 20 kg er að ræða dregur meðferð með Apremilast Accord úr sóraskellunum og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Þegar um Behçetssjúkdóm hjá fullorðnum er að ræða dregur meðferð með Apremilast Accord úr fjölda sára í munni og getur stöðvað þau alfarið. Það getur einnig dregið úr sársaukanum sem fylgir.

Einnig hefur verið sýnt fram á að meðferð með Apremilast Accord eykur lífsgæði fullorðinna sjúklinga og barna með sóra, fullorðinna með sóraliðagigt og fullorðinna með Behçetssjúkdóms. Það þýðir að áhrif sjúkdómsins á daglegar athafnir, tengsl við annað fólk og aðra þætti ættu að vera minni en þau voru áður.

2. Áður en byrjað er að nota Apremilast Accord

Ekki má nota Apremilast Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir apremilasti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú gætir verið þunguð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Apremilast Accord er notað.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Segðu læknum þínum áður en meðferð með Apremilast Accord er hafin ef þú finnur fyrir versnandi einkennum þunglyndis ásamt sjálfsvígshugsunum.

Þú eða umönnunaraðilinn skulu einnig láta lækinn vita tafarlaust um allar breytingar á hegðun eða skapi, um þunglyndistilfinningar eða sjálfsvígshugsanir sem þú gætir fundið fyrir við notkun Apremilast Accord.

Alvarlegur nýrnakvilli

Ef þú þjáist af alvarlegum nýrnakvilla, verður skammtinum þínum breytt– sjá kafla 3.

Ef þú ert undir kjörþyngd

Láttu lækinn vita á meðan á Apremilast Accord meðferð stendur ef þú léttist án þess að hafa ætlað þér það.

Meltingarkvillar

Láttu lækinn vita ef þú færð verulegan niðurgang, ógleði eða uppköst.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Apremilast Accord hjá börnum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra sem eru yngri en 6 ára eða vega minna en 20 kg vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópum og þyngdarfloknum.

Ekki er mælt með notkun Apremilast Accord hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við öðrum sjúkdómum vegna þess að öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Apremilast Accord

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf. Þetta er vegna þess að Apremilast Accord getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Apremilast Accord.

Sérstaklega er mikilvægt að láta lækinn eða lyfjafræðinginn vita áður en þú tekur Apremilast Accord ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- rífampísín – sýklalyf sem er notað gegn berklum
- fenýtóín, fenóbarbítal og karbamazepín – lyf sem notuð eru til meðferðar við krömpum eða flogaveiki
- jóhannesarjurt – jurtalyf við vægum kvíða og þunglyndi.

Meðganga og brjóstagjöf

Þú mátt ekki nota Apremilast Accord ef þú ert þunguð eða þig grunar að þú gætir verið þunguð.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Litlar upplýsingar liggja fyrir um notkun Apremilast Accord á meðgöngu. Þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú tekur lyfið og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Apremilast Accord stendur.

Ekki er vitað hvort lyfið fer yfir í brjóstamjólki. Ekki má nota Apremilast Accord meðan á brjóstagjöf stendur.

Akstur og notkun véla

Apremilast Accord hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Apremilast Accord inniheldur laktósa

Apremilast Accord inniheldur laktósa (tegund af sykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Apremilast Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Apremilast Accord

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtar sem á að taka

- Þegar þú byrjar að taka apremilast færðu „upphafsmeðferðarpakka“ sem inniheldur nóg af töflum fyrir tvær meðferðarvikur.
- „Upphafsmeðferðarpakkinn“ er greinilega merktur til þess að tryggja að þú takir rétta töflu á réttum tíma.
- Meðferðin hefst með litlum skammti sem síðan er aukinn smám saman í fyrstu viku meðferðarinnar (títrunarfásinn).
- „Upphafsmeðferðarpakkinn“ inniheldur einnig nóg af töflum fyrir ráðlagðan skammt í viku til viðbótar.
- Eftir að ráðlögðum skammti hefur verið náð færðu eingöngu einn styrkleika af töflum í ávísuðum pakkningum.
- Þú þarft ekki að auka skammtinn smám saman nema í þetta eina sinn. Jafnvel þótt þú sért að byrja aftur á meðferð.

Fullorðnir

- Ráðlagður skammtur af Apremilast Accord handa fullorðnum er 30 mg tvisvar á sólarhring eftir að títrunarfásanum er lokið, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan – einn 30 mg skammtur að morgni og einn 30 mg skammtur að kvöldi, með um það bil 12 klukkustunda millibili, með eða án matar. Þetta er 60 mg heildarskammtur á sólarhring.

Dagur	Morgunskammtur	Kvöldskammtur	Heildarskammtur á sólarhring
Dagur 1	10 mg (bleik)	Ekki taka skammt	10 mg
Dagur 2	10 mg (bleik)	10 mg (bleik)	20 mg
Dagur 3	10 mg (bleik)	20 mg (brún)	30 mg
Dagur 4	20 mg (brún)	20 mg (brún)	40 mg
Dagur 5	20 mg (brún)	30 mg (drapplituð)	50 mg
Dagur 6 og áfram	30 mg (drapplituð)	30 mg (drapplituð)	60 mg

Börn og unglingar 6 ára og eldri

- Skammtur Apremilast Accord er byggður á líkamsþyngd.

Fyrir sjúklinga sem vega frá 20 kg til minna en 50 kg: Ráðlagður skammtur af Apremilast Accord er 20 mg tvisvar á sólarhring eftir að títrunarfásanum er lokið, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan – einn 20 mg skammtur að morgni og einn 20 mg skammtur að kvöldi, með um það bil 12 klukkustunda millibili, með eða án matar. Þetta er 40 mg heildarskammtur á sólarhring.

	Þyngd 20 kg til minna en 50 kg		
Dagur	Morgunskammtur	Kvöldskammtur	Heildarskammtur á sólarhring
Dagur 1	10 mg (bleik)	Ekki taka skammt	10 mg
Dagur 2	10 mg (bleik)	10 mg (bleik)	20 mg
Dagur 3	10 mg (bleik)	20 mg (brún)	30 mg
Dagur 4	20 mg (brún)	20 mg (brún)	40 mg

	Þyngd 20 kg til minna en 50 kg		
Dagur	Morgunskammtur	Kvöldskammtur	Heildarskammtur á sólarhring
Dagur 5	20 mg (brún)	20 mg (brún)	40 mg
Dagur 6 og áfram	20 mg (brún)	20 mg (brún)	40 mg

Fyrir sjúklinga sem vega að minnsta kosti 50 kg: Ráðlagður skammtur af Apremilast Accord er 30 mg tvisvar á sólarhring eftir að títrunarfasanum er lokið (sami skammtur og hjá fullorðnum), eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan – einn 30 mg skammtur að morgni og einn 30 mg skammtur að kvöldi, með um það bil 12 klukkustunda millibili, með eða án matar. Þetta er 60 mg heildarskammtur á sólarhring.

	Þyngd 50 kg eða meira		
Dagur	Morgunskammtur	Kvöldskammtur	Heildarskammtur á sólarhring
Dagur 1	10 mg (bleik)	Ekki taka skammt	10 mg
Dagur 2	10 mg (bleik)	10 mg (bleik)	20 mg
Dagur 3	10 mg (bleik)	20 mg (brún)	30 mg
Dagur 4	20 mg (brún)	20 mg (brún)	40 mg
Dagur 5	20 mg (brún)	30 mg (drapplituð)	50 mg
Dagur 6 og áfram	30 mg (drapplituð)	30 mg (drapplituð)	60 mg

Sjúklingar með verulegan nýrnakvilla

Ef þú ert fullorðinn með verulegan nýrnakvilla er ráðlagður skammtur af Apremilast Accord 30 mg **einu sinni á sólarhring (morgunskammtur)**.

Hjá börnum 6 ára og eldri með verulega skerta nýrnastarfsemi er ráðlagður skammtur af Apremilast Accord 30 mg **einu sinni á sólarhring (morgunskammtur)** hjá sjúklingum sem vega að minnsta kosti 50 kg og 20 mg **einu sinni á sólarhring (morgunskammtur)** hjá börnum sem vega 20 kg til minna en 50 mg.

Læknirinn mun ræða við þig um hvernig þú átt að auka skammtinn þegar þú byrjar á Apremilast Accord meðferð. Læknirinn gæti ráðlagt þér að taka eingöngu morgunskammtinn sem sýndur er í töflunni hér fyrir ofan sem á við þig (fyrir fullorðna eða fyrir börn/unglinga) og að þú sleppir kvöldskammtinum.

Hvernig og hvenær á að taka Apremilast Accord

- Apremilast Accord er til inntöku.
- Gleyptu töflurnar heilar, helst með vatni.
- Töflurnar má taka með eða án matar.
- Taka á Apremilast Accord á um það bil sama tíma á hverjum degi, eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi.

Ef ástand þitt hefur ekki batnað eftir sex mánaða meðferð, skaltu ræða við lækinn.

Ef tekinn er stærri skammtur af Apremilast Accord en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Apremilast Accord en mælt er fyrir um, áttu að tala við lækni eða fara á sjúkrahús strax. Hafðu umbúðir lyfsins og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Apremilast Accord

- Ef þú gleymir skammti af Apremilast Accord, taktu hann þá strax og þú manst eftir því. Ef farið er að líða að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Apremilast Accord

- Taktu Apremilast Accord þangað til lækinn segir þér að hætta því.
- Ekki hætta að taka Apremilast Accord án þess að tala við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Láttu lækinn vita tafarlaust um allar breytingar á hegðun eða skapi, ef þú finnur fyrir þunglyndi, ert með sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun (þetta er sjaldgæft).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- ógleði
- höfuðverkur
- sýkingar í efri öndunarvegi svo sem kvef, nefrennsli, skútabólga

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hósti
- bakverkir
- uppköst
- þreytutilfinning
- magaverkir
- lystarleysi
- tíðar hægðir
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- meltingartruflanir eða brjóstsviði
- bólga og þroti í berkjum (berkjubólga)
- venjulegt kvef (nefkoxsbólga)
- þunglyndi
- mígreni
- spennuhöfuðverkur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- útbrot
- ofsakláði
- þyngdartap
- ofnæmisviðbrögð
- blæðing í þörmum eða maga
- sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun
- kvíði
- skapbreytingar

Tíðni aukaverkana ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu)

Ef þú ert 65 ára eða eldri gætir þú verið í aukinni hættu á fylgikvillum í kjölfar verulegs niðurgangs, ógleði og uppkasta. Ef meltingarkvillar verða alvarlegir, skaltu láta lækinn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Apremilast Accord

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni eða á veskinu eða á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við einhverjar skemmdir eða vísbendingar um að átt hafi verið við umbúðir lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Apremilast Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er apremilast.

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af apremilasti.

Apremilast Accord 20 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af apremilasti.

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af apremilasti.

Önnur innihaldsefni í töflukjarnanum eru míkrokristallaður sellulósi (E460), laktósaeinhýdrat, natríum kroskarmellósi (E468), vatnsfrí kísilkvoða (E551) og magnesíumsterat (E572).

- Filmuhúðin inniheldur hýprómellósa (E464), titantvíoxíð (E171), tvíasetýleruð einglýseríð (E472a) og rautt járnnoxíð (E172).
- 20 mg filmuhúðaða taflan inniheldur einnig gult járnnoxíð (E172).
- 30 mg filmuhúðaða taflan inniheldur einnig gult járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Apremilast Accord og pakkningastærðir

Apremilast Accord 10 mg filmuhúðuð tafla er bleik, tígullaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, ígreipt með „A1“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni, u.þ.b. 8 x 5 mm að stærð.

Apremilast Accord 20 mg filmuhúðuð tafla er brún, tígullaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, ígreipt með „A2“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni, u.þ.b. 10 x 6 mm að stærð.

Apremilast Accord 30 mg filmuhúðuð tafla er drapplituð, tígullaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, ígreipt með „A3“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni, u.þ.b. 12 x 6 mm að stærð.

Pakkningastærðir fyrir upphafsmeðferð

Upphafsmæðferðarpakkningar eru samanbrotin hulstur sem innihalda:

- 27 filmuhúðaðar töflur: 4 × 10 mg töflur og 23 × 20 mg töflur
- 27 filmuhúðaðar töflur: 4 × 10 mg töflur, 4 × 20 mg töflur og 19 × 30 mg töflur.

Pakkningastærðir með Apremilast Accord 20 mg töflum

- Eins mánaðar staðlaða pakkningin inniheldur 56 × 20 mg filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 56 × 1 × 20 mg filmuhúðuðum töflum.

Pakkningastærðir með Apremilast Accord 30 mg töflum

- Eins mánaðar staðlaða pakkningin inniheldur 56 × 30 mg filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 56 × 1 × 30 mg filmuhúðuðum töflum.
- 3ja mánaða staðlaða fjölpakkningin inniheldur 168 × 30 mg filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 56).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poland

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).