

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 10 mg filmom obalené tablety
Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety
Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Apremilast Accord 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 67 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 133 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Apremilast Accord 10 mg filmom obalené tablety

Ružové bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kosoštvorca s vyrazeným „A1“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety

Hnedé bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kosoštvorca s vyrazeným „A2“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety

Béžové bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kosoštvorca s vyrazeným „A3“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 12 x 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

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

Pediatrická psoriáza

Apremilast Accord je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu.

Behçetova choroba

Apremilast Accord je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s orálnymi vredmi súvisiacimi s Behçetovou chorobou (*Behçet's disease*, BD), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Apremilast Accord má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy, psoriatickej artritídy alebo Behçetovej choroby.

Dávkovanie

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou, psoriázou alebo Behçetovou chorobou

Odporúčaná dávka apremilastu u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne. Vyžaduje sa začiatková titrácia ako je uvedené nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Plán titrácie dávky u dospelých pacientov

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

*DOP – ráno; *POP – večer

Pediatrickí pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

Odporúčaná dávka apremilastu u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je založená na telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka apremilastu u pediatrických pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg je 20 mg dvakrát denne podaná perorálne a u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne podľa plánu začiatkovej titrácie uvedeného nižšie v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Plán titrácie dávky u pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť	1. deň	2. deň		3. deň		4. deň		5. deň		6. deň a ďalšie dni	
	DOP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP
od 20 kg do menej ako 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 a viac	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Všetky indikácie (psoriáza u dospelých a detí, psoriatická artritída, Behçetova choroba)

Po začiatkovej titrácii sa nevyžaduje retitrácia.

Odporúčaná dávka apremilastu podávaná dvakrát denne sa má užívať približne v 12-hodinovom odstupe (ráno a večer), nezávisle od príjmu potravy.

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

Počas pivotných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby PsA a PSOR a v priebehu prvých 12 týždňov liečby BD. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po tomto časovom období, liečba sa má prehodnotiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou, psoriázou alebo Behçetovou chorobou

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

Pediatrickí pacienti so stredne závažnou až závažnou psoriázou

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta) sa odporúča úprava dávky. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg a na 20 mg jedenkrát denne u pediatrických pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg. Pre počiatočnú titráciu dávky v týchto skupinách sa odporúča, aby bol apremilast titrovaný iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v tabuľke 2 pre príslušnú kategóriu telesnej hmotnosti a aby boli popoludňajšie dávky vynechané.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu neboli stanovené u detí so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou mladších ako 6 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 20 kg, alebo v iných pediatrických indikáciách. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka, nevoľnosť a vracanie

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

Psychické poruchy

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

Závažná porucha funkcie obličiek

Dávka lieku Apremilast Accord u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek má byť znížená na 30 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má dávka u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg znížiť na 30 mg jedenkrát denne a u pediatrických pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg na 20 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s podváhou

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

Upozornenie na pomocné látky:

Laktóza

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

Sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

Apremilast je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Účinky apremilastu na graviditu zahŕňali embryofetálnu stratu u myši a opíc, a znížené hmotnosti plodu a oneskorenú osifikáciu u myši v dávkach vyšších, ako je v súčasnosti odporúčaná maximálna dávka pre človeka. Žiadne takéto účinky neboli pozorované u zvierat pri 1,3-násobku klinickej expozície (pozri časť 5.3).

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na apremilast u dospelých s PsA a PSOR sú gastrointestinálne (GI) poruchy vrátane hnačky (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňajú infekcie horných dýchacích ciest (8,4 %), bolesť hlavy (7,9 %) a tenznú bolesť hlavy (7,2 %), a väčšinou sú mierne až stredne závažné.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek obsahujúci apremilast u dospelých s BD sú hnačka (41,3 %), nauzea (19,2 %), bolesť hlavy (14,4 %), infekcia horných dýchacích ciest (11,5 %), bolesť v hornej časti brucha (8,7 %), vracanie (8,7 %) a bolesti chrbta (7,7 %), a väčšinou sú mierne až stredne závažné.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie sa obvyčajne vyskytli do prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili do 4 týždňov.

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

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie pozorované u dospelých pacientov liečených apremilastom sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov (*System Organ Class*, SOC) a frekvencie pre všetky nežiaduce reakcie. V každej skupine SOC a skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie boli stanovené na základe údajov z programu klinického vývoja apremilastu a zo skúseností po uvedení lieku na trh u dospelých pacientov. Frekvencie nežiaducich reakcií sú tie hlásené v skupinách s apremilastom v štyroch štúdiách fázy III pri PsA (n = 1 945) alebo dvoch štúdiách fázy III pri PSOR (n = 1 184) a v štúdii fázy III pri BD (n = 207). Najvyššia frekvencia z oboch skupín údajov je uvedená v tabuľke 3.

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

Tabuľka 3. Súhrn nežiaducich reakcií pri psoriatickej artritíde (PsA), psoriáze (PSOR) a Behçetovej chorobe (BD)

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

*Aspoň jedna z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená ako závažná

^a Frekvencia hlásená ako častá pri PSA a PSOR

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Psychické poruchy

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

Úbytok telesnej hmotnosti

Hmotnosť pacienta bola meraná bežne v klinických štúdiách. Priemerne pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti u dospelých pacientov s PsA a PSOR liečených apremilastom po dobu až 52 týždňov bol 1,99 kg. Celkovo u 14,3 % pacientov užívajúcich apremilast bol pozorovaný úbytok hmotnosti medzi 5 – 10 %, pričom 5,7 % pacientov užívajúcich apremilast spozorovalo úbytok hmotnosti väčší ako 10 %. Žiadny z týchto pacientov nemal zjavné klinické dôsledky vyplývajúce z úbytku hmotnosti. Celkovo 0,1 % pacientov liečených apremilastom nepokračovalo z dôvodu nežiaducej reakcie poklesu hmotnosti. Priemerný pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti u dospelých pacientov s BD liečených apremilastom po dobu 52 týždňov bol 0,52 kg. Celkovo u 11,8 % pacientov, ktorí užívali apremilast, bol pozorovaný úbytok hmotnosti medzi 5 – 10 %, pričom u 3,8 % pacientov, ktorí užívali apremilast, bol pozorovaný úbytok hmotnosti väčší ako 10 %. Žiadny z týchto pacientov nemal zjavné klinické dôsledky vyplývajúce z úbytku hmotnosti. Žiadny z týchto pacientov neprerušil účasť na štúdiu z dôvodu nežiaducej reakcie úbytku hmotnosti.

U pacientov, ktorí majú podváhu na začiatku liečby, pozri ďalšie upozornenie v časti 4.4.

Osobitné populácie

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť apremilastu sa hodnotila v 52-týždňovom klinickom skúšaní u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (štúdia SPROUT). Bezpečnostný profil apremilastu zaznamenaný počas štúdie bol v súlade s bezpečnostným profilom, ktorý sa predtým stanovil u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Apremilast bol sledovaný u zdravých osôb v maximálnej celkovej dennej dávke 100 mg (podanej ako 50 mg dvakrát denne) počas 4,5 dní bez preukázania toxicity limitujúcej dávku. V prípade

predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný pre prípadné príznaky alebo prejavy nežiaducich účinkov a bola zavedená vhodná symptomatická liečba. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou apremilast významne moduloval, ale plne neinhiboval plazmatickú hladinu proteínov IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3, a TNF- α . Po 40 týždňoch liečby s apremilastom došlo k poklesu plazmatickej hladiny proteínov IL-17 a IL-23 a zvýšeniu hladiny IL-10. V klinických štúdiách u pacientov so psoriázou apremilast znížil hrúbku kožných epidermálnych lézií, infiltráciu zápalových buniek, a expresiu pro-zápalových génov, vrátane tých pre inducibilnú syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8. V klinických štúdiách u pacientov s Behçetovou chorobou liečených apremilastom bola pozorovaná významná pozitívna súvislosť medzi zmenou plazmatickej hodnoty TNF-alfa a klinickou účinnosťou meranou počtom orálnych vredov.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Psoriatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu bola hodnotená v 3 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) podobnej konštrukcie u dospelých pacientov s aktívnou PsA (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 citlivé kĺby) napriek predchádzajúcej liečbe malomolekulárnymi DMARD alebo biologickými DMARD. Celkovo 1 493 pacientov bolo randomizovaných a liečených buď placebom, apremilastom 20 mg alebo apremilastom 30 mg podávaným perorálne dvakrát denne.

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

dostávalo predtým biologické DMARD, táto skupina zahŕňa 7,8 % pacientov, ktorí mali terapeutické zlyhanie pri predchádzajúcej biologickej DMARD. Stredná doba trvania ochorenia PsA bola 5 rokov.

Na základe koncepcie štúdie boli pacienti, u ktorých sa stav citlivých a opuchnutých kĺbov nezlepšil v 16. týždni aspoň o 20 %, považovaní za non-respondentov. Pacienti s placebom, ktorí boli považovaní za non-respondentov, boli re-randomizovaní v pomere 1:1 zaslepeným spôsobom na apremilast buď 20 mg dvakrát denne, alebo 30 mg dvakrát denne. V 24. týždni boli všetci zostávajúci pacienti, ktorí dostávali placebo, prevedení na apremilast 20 alebo 30 mg dvakrát denne. Po 52 týždňoch liečby mohli pacienti pokračovať v nezaslepenej liečbe apremilastom 20 mg alebo 30 mg v dlhodobých predĺženiach štúdií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3, s celkovým trvaním liečby až 5 rokov (260 týždňov).

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu podľa kritérií Americkej reumatologickej spoločnosti (American College of Rheumatology, ACR) 20 v 16. týždni.

Liečba apremilastom mala za následok významné zlepšenia príznakov a prejavov PsA, posúdené podľa kritérií odpovede ACR 20 v porovnaní s placebom v 16. týždni. Podiel pacientov s ACR 20/50/70 (odpovede v štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a súhrnné údaje pre štúdie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3), pre apremilast 30 mg dvakrát denne v 16. týždni, sú uvedené v tabuľke 4. ACR 20/50/70 odpovede boli zachované v 24. týždni.

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

Tabuľka 4. Podiel pacientov s ACR odpoveďou v štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a súhrnných štúdiách v 16. týždni

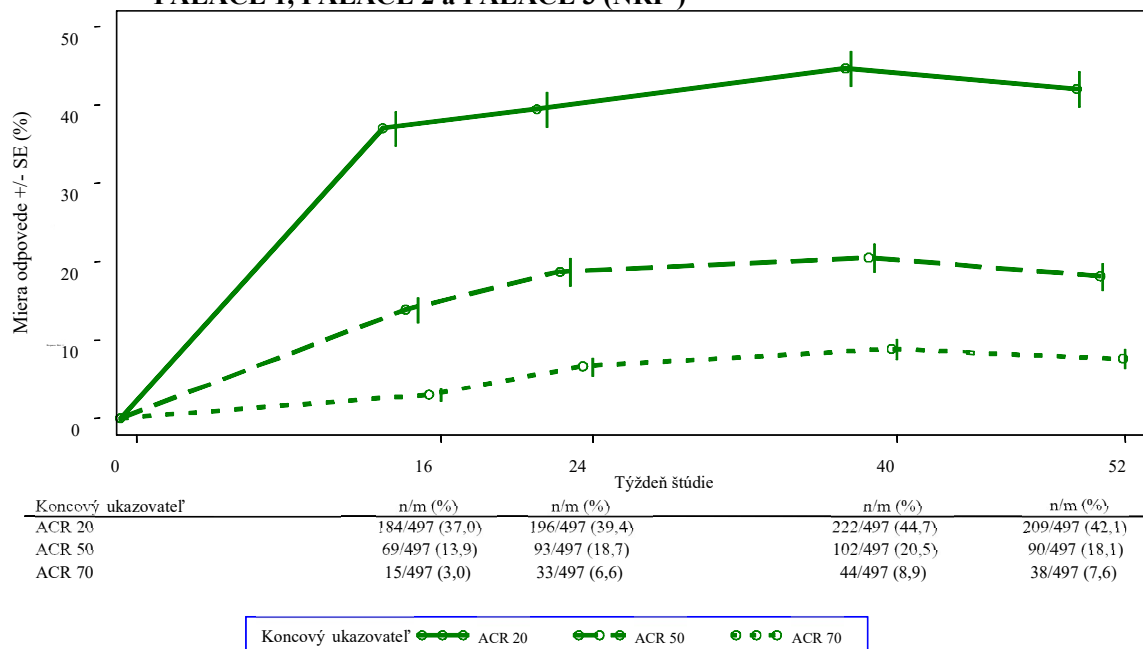
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SÚHRNNÉ	
N ^a	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast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

*p ≤ 0,01 pre apremilast vs. placebo

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

^aN je počet pacientov ako randomizovaných a liečených.

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



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

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

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

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

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

V 16. a 24. týždni bolo u pacientov liečených apremilastom pozorované zlepšenie v parametroch charakteristiky periférnej aktivity psoriatickej artritídy (napríklad počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, počet prstov postihnutých daktylitídou a entezitída) a v kožných prejavoch psoriázy. Medzi pacientmi, ktorí zostali na liečbe apremilastom, ku ktorej boli randomizovaní na začiatku štúdie, pretrvávali tieto zlepšenia až do 52. týždňa.

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

Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom

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

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

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

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

Psoriáza u dospelých

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

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

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

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

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

Podiely pacientov, ktorí dosiahli PASI-50, -75 a -90 odpovede a podľa sPGA skóre čisté (0), alebo minimálne (1), sú uvedené v tabuľke 5 nižšie. Liečba apremilastom vedie k významnému zlepšeniu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy, o čom svedčí podiel pacientov s PASI-75 odpovedí v 16. týždni v porovnaní s placebom. Klinické zlepšenie merané podľa sPGA, PASI-50 a PASI-90 odpovedí bolo tiež preukázané v 16. týždni. Okrem toho, liečba apremilastom preukázala liečebný prínos napriek rôznym prejavom psoriázy, vrátane svrbenia, ochorenia nechtov, postihnutia vlasovej pokožky a parametrov kvality života.

Tabuľka 5. Klinická odpoveď v 16. týždni v štúdiách ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

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

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

^a FAS = Plný analyzovaný set

^b LOCF = Posledné vykonané pozorovanie

^c PASI = Index závažnosti plochy psoriázy

^d sPGA = Statické globálne hodnotenie lekárom

^e BSA = Plocha povrchu tela

^f VAS = Analógová vizuálna škála; 0 = najlepšie, 100 = najhoršie

^g DLQI = Dermatologický index kvality života; 0 = najlepšie, 30 = najhoršie

^h SF-36 MCS = medicínsky výsledok štúdie krátkého dotazníka zdravotného prieskumu s 36 položkami, Súhrn otázok týkajúcich sa duševného stavu

Klinický prínos apremilastu bol preukázaný vo viacerých podskupinách definovaných na základe východiskových demografických údajov a východiskových charakteristík klinického ochorenia

(vrátane doby trvania psoriatického ochorenia a u pacientov s anamnézou psoriatickej artritídy). Klinický prínos apremilastu sa preukázal aj bez ohľadu na predchádzajúce použitie liekov na psoriázu a reakcie na predchádzajúcu liečbu psoriázy. Vo všetkých váhových kategóriách bola pozorovaná podobná miera reakcie.

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

V oboch štúdiách zostalo priemerné percentuálne zlepšenie PASI oproti východiskovému stavu stabilné počas randomizovanej fázy s vysadením liečby u pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom (tabuľka 6).

Tabuľka 6. Pretrvávajúce účinku u účastníkov randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 0. týždni a znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 32. až 52. týždni

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

^aZahrňuje účastníkov znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 32. týždni s východiskovou hodnotou a následnou hodnotou v hodnotenom týždni štúdie.

^bN vychádza z účastníkov s miernou alebo väčšou psoriázou v oblasti vlasovej pokožky na začiatku štúdie, ktorí boli znovu randomizovaní do APR 30 dvakrát denne v 32. týždni. Osoby s chýbajúcimi údajmi boli považované za účastníkov nereagujúcich na liečbu (non-respondentov).

V štúdií ESTEEM 1 malo v 52. týždni odpoveď PASI-75 približne 61 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom. Z pacientov dosahujúcich odpoveď aspoň PASI-75, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo, v priebehu randomizovanej fázy s vysadením liečby dosiahlo 11,7 % odpoveď PASI-75 v 52. týždni. Medián doby do straty odpovede PASI-75 medzi pacientmi, ktorí boli znovu randomizovaní do skupiny liečenej placebom, bol 5,1 týždňov.

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

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

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

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

V 16. týždni štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ($p < 0,0001$ pre obe štúdie) pozorované významné zlepšenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky s minimálne stredne ťažkou závažnosťou (≥ 3), merané podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli čisté (0) alebo minimálne (1) globálne hodnotenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky lekárom (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA). Zlepšenia boli vo všeobecnosti zachované u účastníkov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom až do 52. týždňa (tabuľka 6).

V štúdiách ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo preukázané významné zlepšenie kvality života merané podľa dermatologického indexu kvality života (DLQI) a SF-36v2MCS (tabuľka 5). Zlepšenie DLQI bolo zachované až do 52. týždňa, v prípade pacientov, ktorí boli znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom v 32. týždni (tabuľka 6). Okrem toho bolo v štúdií ESTEEM 1, u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s placebom, dosiahnuté významné zlepšenie v dotazníku pre posudzovanie pracovného obmedzenia (Work Limitations Questionnaire, WLQ-25).

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

U pacientov s psoriatickou artritídou a psoriázou na liečbe apremilastom 30 mg dvakrát denne sa hodnotila dlhodobá bezpečnosť pri celkovom trvaní liečby až 5 rokov. Dlhodobé skúsenosti v nezaslepených predĺžených štúdiách s apremilastom boli vo všeobecnosti porovnateľné s 52-týždňovými štúdiami.

Pediatrická psoriáza

Multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie (SPROUT) sa uskutočnilo u 245 pediatrických účastníkov vo veku 6 až 17 rokov (vrátane) so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Zaradení účastníci mali skóre sPGA ≥ 3 (stredne závažné alebo závažné ochorenie), postihnutie BSA ≥ 10 % a skóre PASI ≥ 12 , pričom psoriáza bola nedostatočne kontrolovaná alebo nevhodná na lokálnu liečbu.

Účastníci boli randomizovaní v pomere 2 : 1 buď na liečbu apremilastom (n = 163), alebo placebom (n = 82) počas 16 týždňov. Účastníci s východiskovou hmotnosťou 20 kg až < 50 kg dostávali apremilast 20 mg dvakrát denne alebo placebo dvakrát denne a účastníci s východiskovou hmotnosťou ≥ 50 kg dostávali apremilast 30 mg dvakrát denne alebo placebo dvakrát denne. V 16. týždni sa skupina s placebom zmenila na skupinu dostávajúcu apremilast (s dávkou podľa východiskovej hmotnosti) a skupina s apremilastom pokračovala v užívaní lieku (podľa pôvodného zaradenia dávkovania) až do 52. týždňa. Účastníci mali povolené používať lokálne kortikosteroidy s nízkou účinnosťou alebo slabé lokálne kortikosteroidy na tvár, podpažusie a slabiny a hydratačné prípravky na kožu bez obsahu liečiva len na telesné lézie.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel účastníkov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď sPGA (definovanú ako skóre čisté [0] alebo minimálne [1] s najmenej 2-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote). Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol podiel účastníkov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI-75 (aspoň 75 % zníženie skóre PASI oproti východiskovému stavu). Medzi ďalšie koncové ukazovatele v 16. týždni patrili podiely účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď PASI-50 (aspoň 50 % zníženie skóre PASI oproti východiskovému stavu), odpoveď PASI-90 (aspoň 90 % zníženie skóre PASI oproti východiskovému stavu) a odpoveď detského dermatologického indexu kvality života (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) (celkové skóre CDLQI 0 alebo 1), percentuálna zmena postihutej BSA oproti východiskovému stavu, zmena skóre PASI oproti východiskovému stavu a zmena celkového skóre CDLQI oproti východiskovému stavu.

Vek zaradených účastníkov sa pohyboval od 6 do 17 rokov, pričom medián veku bol 13 rokov; 41,2 % účastníkov bolo vo veku 6 až 11 rokov a 58,8 % účastníkov bolo vo veku 12 až 17 rokov. Priemerné východiskové postihnutie BSA bolo 31,5 % (medián 26,0 %), priemerné východiskové skóre PASI bolo 19,8 (medián 17,2) a podiel účastníkov s východiskovým skóre sPGA 3 (stredne závažné) bol 75,5 % a so skóre sPGA 4 (závažné) 24,5 %. Zo zaradených účastníkov 82,9 % nebolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou, 82,4 % predtým neabsolvovalo fototerapiu a 94,3 % nepodstúpilo predtým biologickú liečbu.

Výsledky účinnosti v 16. týždni sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti v 16. týždni u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (populácia ITT)

Koncový ukazovateľ ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Počet randomizovaných účastníkov	N = 82	N = 163
Odpoveď sPGA ^b	11,5 %	33,1 %
Odpoveď PASI-75 ^b	16,1 %	45,4 %
Odpoveď PASI-50 ^b	32,1 %	70,5 %
Odpoveď PASI-90 ^b	4,9 %	25,2 %
Percentuálna zmena postihutej BSA oproti východiskovému stavu ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Zmena skóre CDLQI oproti východiskovému stavu ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Počet účastníkov s východiskovým skóre CDLQI ≥ 2	N = 76	N = 148
Odpoveď CDLQI ^b	31,3 %	35,4 %

BSA = plocha povrchu tela; CDLQI = detský dermatologický index kvality života; ITT = so zámerom liečiť; PASI = index závažnosti plochy psoriázy; sPGA = statické globálne hodnotenie lekárom;

^a Apremilast 20 alebo 30 mg dvakrát denne vs. placebo v 16. týždni; p-hodnota < 0,0001 pre odpoveď sPGA a odpoveď PASI-75, nominálna p-hodnota < 0,01 pre všetky ostatné koncové ukazovatele okrem odpovede CDLQI (nominálna p-hodnota 0,5616)

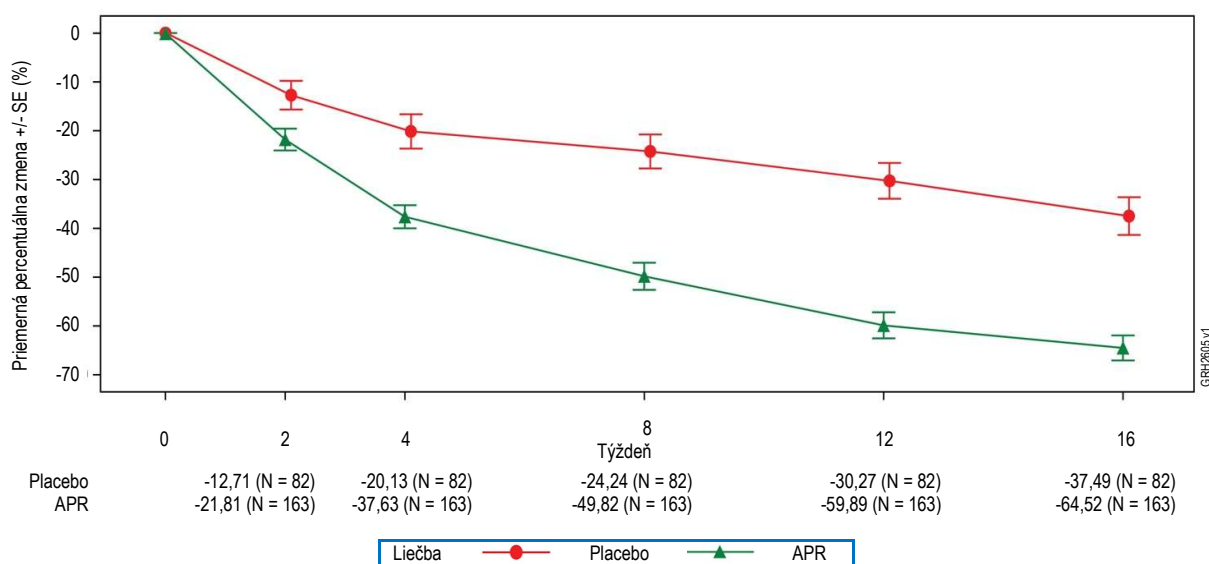
^b Podiel účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď

^c Priemer najmenších štvorcov +/- štandardná chyba

^d 0 = najlepšie skóre, 30 = najhoršie skóre

Priemerná percentuálna zmena celkového skóre PASI oproti východiskovej hodnote u účastníkov liečených apremilastom a placebom počas placebo kontrolovanej fázy je uvedená na obrázku 2.

Obrázok 2. Percentuálna zmena celkového skóre PASI oproti východiskovému stavu po 16. týždeň (populácia ITT; MI)



ITT = so zámerom liečiť MI = viacnásobná imputácia

U pacientov pôvodne randomizovaných na apremilast sa odpoveď sPGA, odpoveď PASI-75 a ostatné koncové ukazovatele dosiahnuté v 16. týždni udržali až do 52. týždňa.

Behçetova choroba

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 (RELIEF) u dospelých pacientov s aktívnou Behçetovou chorobou (BD) s orálnymi vredmi. Pacienti boli predtým liečení aspoň jedným nebiologickým liekom proti BD na orálne vredy a boli kandidátmi na systémovú liečbu. Súbežná liečba BD nebola dovolená. Hodnotená populácia spĺňala kritériá pre BD podľa ISG (International Study Group). Pacienti mali v anamnéze kožné lézie (98,6 %), genitálne vredy (90,3 %), muskuloskeletálne prejavy (72,5 %), očné prejavy (17,4 %), prejavy v centrálnom nervovom systéme (9,7 %) alebo GI prejavy (9,2 %), epididymitídu (2,4 %) a postihnutie ciev (1,4 %). Pacienti so závažnou BD, teda pacienti s aktívnym postihnutím hlavného orgánu (napr. meningoencefalitída alebo aneuryzma pľúcnej tepny), boli vylúčení.

Celkovo 207 pacientov s BD bolo randomizovaných v pomere 1:1 pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne (n = 104) alebo placebo (n = 103) po dobu 12 týždňov (placebom kontrolovaná fáza), a od 12. do 64. týždňa všetci pacienti užívali 30 mg apremilastu dvakrát denne (fáza účinnej liečby). Pacienti boli vo veku od 19 do 72 rokov a priemerný vek bol 40 rokov. Priemerná dĺžka pretrvávania BD bola 6,84 roka. Všetci pacienti mali v anamnéze opakujúce sa orálne vredy, a to najmenej 2 orálne vredy vo fáze skrínungu a randomizácie: priemerný východiskový počet orálnych vredov bol 4,2 v skupine užívajúcej apremilast a 3,9 v skupine užívajúcej placebo.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) pri počte orálnych vredov od východiskového stavu po 12. týždeň. K sekundárnym koncovým ukazovateľom patrili ďalšie merania orálnych vredov: bolesť pri orálnych vredoch meraná prostredníctvom analógovej vizuálnej škály (VAS); podiel pacientov bez výskytu orálnych vredov (úplná odpoveď); dĺžka času po začiatok vymiznutia orálnych vredov a podiel pacientov s vymiznutím orálnych vredov do 6. týždňa a podiel pacientov stále bez výskytu orálnych vredov pri každej návšteve po dobu ďalších najmenej 6 týždňov počas 12-týždňovej fázy placebo kontrolovanej liečby. K ďalším koncovým ukazovateľom patrili výsledky na základe skóre aktivity Behçetovho syndrómu (*Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), formulára aktuálnej aktivity BD (*BD Current Activity Form*, BDCAF) vrátane skóre indexu aktuálnej

aktivity BD (*BD Current Activity Index*, BDCAI), vnímania aktivity ochorenia pacientom, celkového vnímania aktivity ochorenia klinickým lekárom a dotazníka na zistenie kvality života pri BD (*BD Quality of Life Questionnaire*, BD QoL).

Meranie orálnych vredov

Apremilast 30 mg dvakrát denne preukázal významné zmiernenie orálnych vredov, čo sa potvrdilo na AUC pri počte orálnych vredov od východiskového stavu po 12. týždeň ($p < 0,0001$) v porovnaní s placebom.

Významné zlepšenia pri ďalších meraniach orálnych vredov sa preukázali v 12. týždni.

Tabuľka 8. Klinická odpoveď orálnych vredov v 12. týždni v štúdiu RELIEF (populácia ITT)

Koncový ukazovateľ ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg BID N = 104
AUC ^b pri počte orálnych vredov od východiskového stavu po 12. týždeň (MI)	LS priemer 222,14	LS priemer 129,54
Zmena oproti východiskovému stavu v bolesti pri orálnych vredoch meranej prostredníctvom VAS ^c v 12. týždni (MMRM)	LS priemer -18,7	LS priemer -42,7
Podiel účastníkov s vymiznutím orálnych vredov (bez výskytu orálnych vredov) do 6. týždňa a ktorí sú stále bez výskytu orálnych vredov pri každej návšteve po dobu ďalších najmenej 6 týždňov počas 12-týždňovej fázy placebom kontrolovanej liečby	4,9 %	29,8 %
Medián dĺžky času (týždne) po vymiznutí orálnych vredov počas fázy placebom kontrolovanej liečby	8,1 týždňov	2,1 týždňov
Podiel účastníkov s úplnou odpoveďou orálnych vredov v 12. týždni (NRI)	22,3 %	52,9 %
Podiel účastníkov s čiastočnou odpoveďou orálnych vredov ^d v 12. týždni (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT (Intent To Treat) = so zámerom liečiť; LS = najmenšie štvorce; MI = viacnásobná imputácia; MMRM = model zmiešaných účinkov pri opakovaných meraniach; NRI = imputácia pacientov neodpovedajúcich na liečbu; BID = dvakrát denne.

^a p-hodnota < 0,0001 pri všetkých porovnaníach apremilastu s placebom.

^b AUC = Plocha pod krivkou.

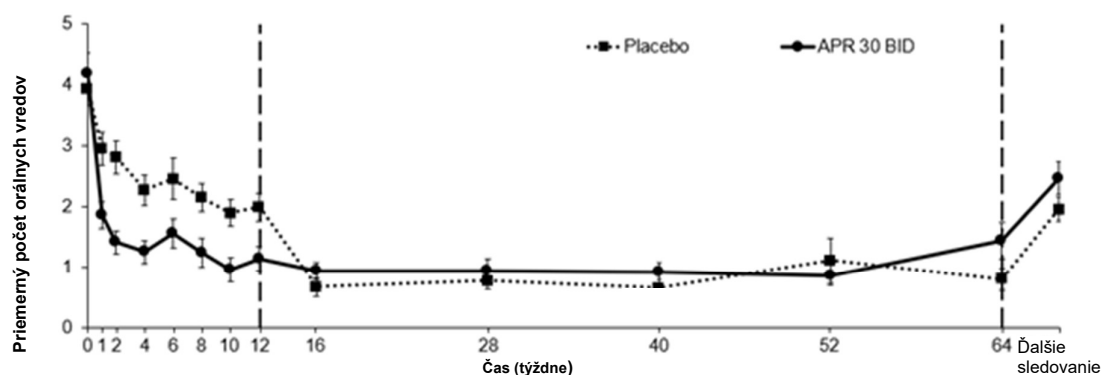
^c VAS = Analógová vizuálna škála; 0 = žiadna bolesť, 100 = najhoršia bolesť, aká môže byť.

^d Čiastočná odpoveď orálnych vredov = počet orálnych vredov znížených o ≥ 50 % oproti východiskovému stavu (Exploračná analýza); nominálna p-hodnota – < 0,0001.

Spomedzi 104 pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne v tejto liečbe zotrvalo v 64. týždni 75 pacientov (približne 72 %). Významné zníženie priemerného počtu orálnych vredov a bolesti pri orálnych vredoch sa pozorovalo v skupine liečenej 30 mg apremilastu dvakrát denne v porovnaní so skupinou liečenou placebom pri každej návšteve už od 1. týždňa až po 12. týždeň pri počte orálnych vredov ($p \leq 0,0015$) a pri bolesti pri orálnych vredoch ($p \leq 0,0035$). U pacientov, ktorí boli nepretržite liečení apremilastom a ktorí zotrvali v štúdiu, sa zmiernenie orálnych vredov a bolesti pri orálnych vredoch udržalo po 64. týždeň (obrázok 3 a 4).

U pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne, ktorí zotrvali v štúdiu, sa podiel pacientov s úplnou odpoveďou a podiel pacientov s čiastočnou odpoveďou orálnych vredov udržal po 64. týždeň (53,3 % a 76,0 % v uvedenom poradí).

Obrázok 3. Priemerný počet orálnych vredov podľa časového bodu po 64. týždeň (populácia ITT; DAO)



Týždne	0.	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64.	Ďalšie sledovanie
Placebo, n (priemer)	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 (priemer)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

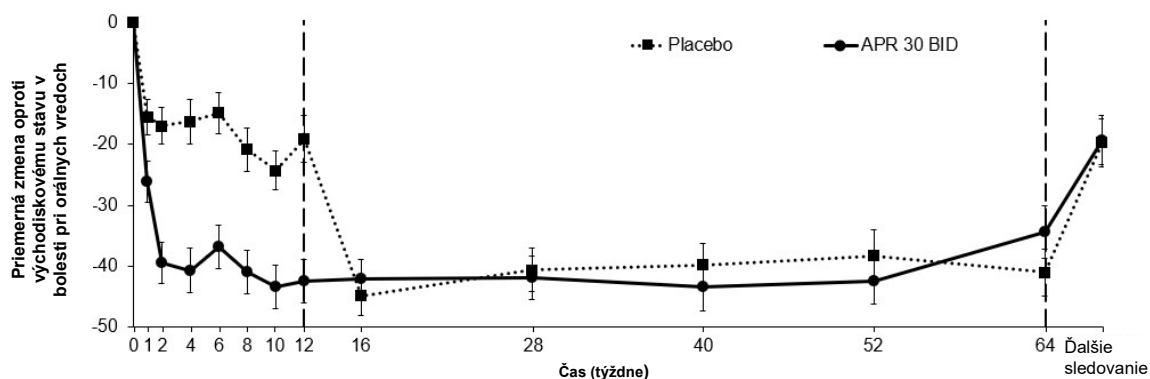
ITT (Intent To Treat) = so zámerom liečiť; DAO = Údaje na základe pozorovania.

APR 30 BID = apremilast 30 mg dvakrát denne.

Poznámka: Placebo alebo APR 30 mg BID označuje liečebnú skupinu, do ktorej boli pacienti randomizovaní. Pacienti v skupine liečenej placebom prešli na APR 30 BID v 12. týždni.

Časový bod ďalšieho sledovania bol 4 týždne po tom, čo pacienti absolvovali 64. týždeň, alebo 4 týždne po tom, čo pacienti prerušili liečbu pred 64. týždňom.

Obrázok 4. Priemerná zmena oproti východiskovému stavu v bolesti pri orálnych vredoch meranej prostredníctvom vizuálnej analógovej stupnice podľa časového bodu po 64. týždeň (populácia ITT; DAO)



Týždne	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64.	Ďalšie sledovanie
Placebo, n (priemer)	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 (priemer)	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 dvakrát denne; ITT (Intent To Treat) = so zámerom liečiť; DAO = Údaje na základe pozorovania

Poznámka: Placebo alebo APR 30 mg BID označuje liečebnú skupinu, do ktorej boli pacienti randomizovaní. Pacienti v skupine liečenej placebom prešli na APR 30 BID v 12. týždni.

Časový bod ďalšieho sledovania bol 4 týždne po tom, čo pacienti absolvovali 64. týždeň, alebo 4 týždne po tom, čo pacienti prerušili liečbu pred 64. týždňom.

Zmiernenia celkovej aktivity Behçetovej choroby

Apremilast 30 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom preukázal významné zníženie celkovej aktivity ochorenia, čo sa potvrdilo priemernou zmenou oproti východiskovému stavu v 12. týždni

v BSAS ($p < 0,0001$) a v BDCAF (BDCAI, vnímanie aktivity ochorenia pacientom a celkové vnímanie aktivity ochorenia klinickým lekárom; p -hodnoty $\leq 0,0335$ pri všetkých troch komponentoch).

U pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne, ktorí zotrvali v štúdií, sa zlepšenia (priemerná zmena oproti východiskovému stavu) v BSAS aj v BDCAF udržali v 64. týždni.

Zlepšenia v kvalite života

Apremilast 30 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom preukázal významne vyššie zlepšenie kvality života (QoL) v 12. týždni, čo sa potvrdilo v dotazníku na zistenie kvality života pri BD ($p = 0,0003$).

U pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne, ktorí zotrvali v štúdií, sa zlepšenie v kvalite života pri BD udržalo v 64. týždni.

Pediatrickí pacienti

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s apremilastom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s Behçetovou chorobou a psoriatickou artritídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

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

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

Eliminácia

Plazmatický klírens apremilastu je v priemere asi 10 l/h u zdravých účastníkov s terminálnym polčasom eliminácie približne 9 hodín. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného apremilastu bolo v moči zistených 58 % rádioaktivity, v stolici 39 % rádioaktivity, s približne 3 % rádioaktívnej dávky vylúčenej ako apremilast v moči a 7 % v stolici.

Starší pacienti

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

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika apremilastu sa hodnotila v klinickom skúšaní u účastníkov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou pri odporúčanom pediatrickom dávkovacom režime (pozri časť 5.1). Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že expozičia apremilastu v ustálenom stave (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientov, ktorí dostávali pediatrický dávkovací režim (20 mg alebo 30 mg dvakrát denne, na základe telesnej hmotnosti), bola podobná expoziícii v ustálenom stave u dospelých pacientov pri dávke 30 mg dvakrát denne.

Porucha funkcie obličiek

Neexistuje žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike apremilastu medzi dospelými pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, a porovnateľnými zdravými účastníkmi ($N = 8$ každý). Výsledky potvrdzujú, že žiadna úprava dávkovania nie je nutná u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

U 8 dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorým bola podaná jedna dávka 30 mg apremilastu, sa AUC apremilastu zvýšila približne o 89 % a C_{max} približne o 42 %.

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR nižší ako 30 ml/min/1,73 m² alebo CL_{cr} < 30 ml/min) sa má znížiť dávka apremilastu na 30 mg jedenkrát denne.

U pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má dávka apremilastu znížiť na 30 mg jedenkrát denne u detí s hmotnosťou najmenej 50 kg a na 20 mg jedenkrát denne u detí s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

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

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

Embryo-fetálny vývoj

V kombinovanej štúdií fertility myších samic a embryo-fetálnej vývojovej toxicity s perorálnymi dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/deň došlo ku zvýšeniu absolútnej a/alebo relatívnej hmotnosti srdca gravidných zvierat pri dávkach 20, 40 a 80 mg/kg/deň. Pri dávkach 20, 40 a 80 mg/kg/deň boli pozorované zvýšené počty skorých resorpcií a znížené počty tarzálnych osifikácií. Znížená hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia supraocipitálnych kostí lebky boli pozorované pri dávke 40 a 80 mg/kg/deň. NOEL u myších matiek a plodov bola 10 mg/kg/deň (1,3-násobok klinickej expozície).

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

Pre- a postnatálny vývoj

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

Štúdie karcinogenity

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

Štúdie genotoxicity

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

Iné štúdie

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (E460)
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
stearát horečnatý (E572)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

Filmový obal

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
diacetylované monoglyceridy (E472a)
červený oxid železitý (E172)

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

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

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia lieku Apremilast Accord na začatie liečby

Blistre z PVC/PVDC/hliníkovej fólie s obsahom 27 filmom obalených tabliet (4 × 10 mg, 23 × 20 mg).
Blistre z PVC/PVDC/hliníkovej fólie s obsahom 27 filmom obalených tabliet (4 × 10 mg, 4 × 20 mg, 19 × 30 mg).

Apremilast Accord 20 mg balenia

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

Perforované blistre z PVC/PVDC/hliníkovej fólie s jednotlivými dávkami obsahujúci 14 × 1 filmom obalenú tabletu, vo veľkosti balenia 56 × 1 tableta.

Apremilast Accord 30 mg balenia

Blistre z PVC/PVDC/hliníkovej fólie s obsahom 14 filmom obalených tabliet, vo veľkosti balenia 56 tabliet alebo ako viacnásobné balenia s obsahom 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet.

Perforované blistre z PVC/PVDC/hliníkovej fólie s jednotlivými dávkami obsahujúci 14 × 1 filmom obalenú tabletu, vo veľkosti balenia 56 × 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg filmom obalené tablety (balenie na začatie liečby)

EU/1/24/1796/005

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

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Skladacie puzdro obsahujúce 2-týždenné balenie na začatie liečby

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 10 mg filmom obalené tablety
Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety
apremilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Balenie na začatie liečby

Každé balenie 27 filmom obalených tabliet na 2-týždennú liečbu obsahuje:

4 filmom obalené tablety po 10 mg,

23 filmom obalených tabliet po 20 mg.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

1. týždeň

2. týždeň

1. deň – 8. deň

2. deň – 9. deň

3. deň – 10. deň

4. deň – 11. deň

5. deň – 12. deň

6. deň – 13. deň

7. deň – 14. deň

Symbol slnka pre rannú dávku

Symbol mesiaca pre večernú dávku

Informácie o dennom dávkovaní sú uvedené v skladacom puzdre.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1796/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Skladacie puzdro obsahujúce 2-týždenné balenie na začatie liečby

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Balenie na začatie liečby

Každé balenie 27 filmom obalených tabliet na 2-týždennú liečbu obsahuje:

4 filmom obalené tablety po 10 mg

4 filmom obalené tablety po 20 mg

19 filmom obalených tabliet po 30 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

1. týždeň

2. týždeň

1. deň – 8. deň

2. deň – 9. deň

3. deň – 10. deň

4. deň – 11. deň

5. deň – 12. deň

6. deň – 13. deň

7. deň – 14. deň

Symbol slnka pre rannú dávku

Symbol mesiaca pre večernú dávku

Informácie o dennom dávkovaní sú uvedené v skladacom puzdre.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/24/1796/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister uzavretý v prílohlom skladacom puzdre

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 10 mg tablety

Apremilast Accord 20 mg tablety

apremilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister uzavretý v prílohlom skladacom puzdre

1. NÁZOV LIEKU

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

apremilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety
apremilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Apremilast Accord 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety
apremilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Apremilast Accord 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (s blue boxom)

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety
apremilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Viacnásobné balenie: 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1796/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Apremilast Accord 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA VIACNÁSOBNÝCH BALENÍ bez blue boxu

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety
apremilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

56 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1796/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Apremilast Accord 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Apremilast Accord 20 mg tablety
apremilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Apremilast Accord 30 mg tablety
apremilast

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Apremilast Accord a na čo sa používa

Čo je Apremilast Accord

Apremilast Accord obsahuje účinnú látku "apremilast". Tá patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy 4, ktoré pomáhajú znížiť zápal.

Na čo sa Apremilast Accord používa

Apremilast Accord sa používa na liečbu dospelých s nasledujúcimi ochoreniami:

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

Behçetova choroba (z angl. Slova *Behçet's disease*, BD) – na liečbu vredov v ústnej dutine, čo je častou ťažkosťou u ľudí s týmto ochorením.

Apremilast Accord sa používa na liečbu detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších a s hmotnosťou najmenej 20 kg s nasledujúcim ochorením:

Stredne závažná až závažná ložisková psoriáza – ak váš lekár rozhodne, že je pre vás vhodné užívať systémovú liečbu, ako je Apremilast Accord.

Čo je psoriatická artritída

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

Čo je ložisková psoriáza

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

Čo je Behçetova choroba

Behçetova choroba je zriedkavý druh zápalového ochorenia, ktoré postihuje mnoho častí tela. Najčastejšou ťažkosťou sú vredy v ústnej dutine.

Ako Apremilast Accord pôsobí

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

U dospelých so psoriatickou artritídou vedie liečba liekom Apremilast Accord k zlepšeniu opuchnutých a bolestivých kĺbov a môže zlepšiť vaše celkové telesné funkcie.

U dospelých, detí a dospievajúcich so psoriázou vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg vedie liečba liekom Apremilast Accord k zníženiu psoriatických kožných ložisk a iných kožných príznakov a prejavov ochorenia.

U dospelých s Behçetovou chorobou liečba liekom Apremilast Accord znižuje počet vredov v ústnej dutine a môže ich úplne zastaviť. Môže takisto zmierniť súvisiacu bolesť.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Apremilast Accord

Neužívajte Apremilast Accord:

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

Upozornenia a opatrenia

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

Depresia a pomýšľanie na samovraždu

Ak trpíte depresiou, ktorá sa zhoršuje pomýšľaním na samovraždu, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako začnete užívať Apremilast Accord.

Vy alebo váš opatrovatel' musíte takisto ihneď povedať svojmu lekárovi o každej zmene v správaní alebo zmene nálady, o pocitoch depresie a o každom pomýšľaní na samovraždu, ktoré sa môžu u vás vyskytnúť po užití lieku Apremilast Accord.

Závažné ťažkosti s obličkami

Ak máte závažné ťažkosti s obličkami, budete užívať inú dávku – pozri časť 3.

Ak máte podváhu

Ak počas užívania lieku Apremilast Accord schudnete a nemali ste to v úmysle, obráťte sa na svojho lekára.

Ťažkosti s črevami

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

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Apremilast Accord u detí, ktoré majú stredne závažnú až závažnú ložiskovú psoriázu a sú mladšie ako 6 rokov alebo vážia menej ako 20 kg, pretože sa v týchto vekových a hmotnostných skupinách neskúmala.

Neodporúča sa používať Apremilast Accord u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov v iných indikáciách, pretože bezpečnosť a účinnosť sa v tejto vekovej skupine nestanovili.

Iné lieky a Apremilast Accord

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte liek Apremilast Accord, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

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

Existuje len málo údajov o účinkoch lieku Apremilast Accord v tehotenstve. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť a počas liečby liekom Apremilast Accord musíte používať účinnú metódu antikoncepcie.

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Nemali by ste užívať Apremilast Accord počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Apremilast Accord nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Apremilast Accord obsahuje laktózu

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

Apremilast Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Apremilast Accord

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

Akú dávku užívať

- Keď začnete prvýkrát užívať Apremilast Accord, dostanete "balenie na začatie liečby", ktoré obsahuje dostatočný počet tabliet na celkovo dva týždne liečby.
- "Balenie na začatie liečby" je jasne označené, aby sa zabezpečilo, že budete mať správne tablety v správny čas.
- Vaša liečba sa začne pri nižšej dávke a postupne sa bude zvyšovať v priebehu prvého týždňa liečby (titračná fáza).
- "Balenie na začatie liečby" bude tiež obsahovať dostatočný počet tabliet pre ďalší týždeň v odporúčanej dávke.
- Po dosiahnutí odporúčanej dávky dostanete vo svojich predpísaných baleniach len tablety s jednou silou.
- Túto fázu postupného zvyšovania dávky budete musieť prejsť iba raz, a to i v prípade, že budete opäť začínať s liečbou.

Dospelí

- Odporúčaná dávka lieku Apremilast Accord u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne po dokončení titračnej fázy – ako je uvedené v tabuľke nižšie – jedna 30-mg dávka ráno a jedna 30-mg dávka večer, približne v 12-hodinovom odstupe, s jedlom alebo bez jedla. To predstavuje celkovú dennú dávku 60 mg.

Deň	Ranná dávka	Večerná dávka	Celková denná dávka
1. Deň	10 mg (ružová)	Neužívajte dávku	10 mg
2. Deň	10 mg (ružová)	10 mg (ružová)	20 mg
3. Deň	10 mg (ružová)	20 mg (hnedá)	30 mg
4. Deň	20 mg (hnedá)	20 mg (hnedá)	40 mg
5. Deň	20 mg (hnedá)	30 mg (béžová)	50 mg
6. Deň a ďalšie dni	30 mg (béžová)	30 mg (béžová)	60 mg

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov a starší

- Dávka lieku Apremilast Accord bude závisieť od telesnej hmotnosti.

U pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg: Odporúčaná dávka lieku Apremilast Accord je 20 mg dvakrát denne po dokončení titračnej fázy, ako je uvedené v tabuľke nižšie – jedna 20 mg dávka ráno a jedna 20 mg dávka večer, približne v 12-hodinovom odstupe, s jedlom alebo bez jedla. To predstavuje celkovú dennú dávku 40 mg.

	Hmotnosť od 20 kg do menej ako 50 kg		
Deň	Ranná dávka	Večerná dávka	Celková denná dávka
1. deň	10 mg (ružová)	Neužívajte dávku	10 mg
2. deň	10 mg (ružová)	10 mg (ružová)	20 mg
3. deň	10 mg (ružová)	20 mg (hnedá)	30 mg
4. deň	20 mg (hnedá)	20 mg (hnedá)	40 mg
5. deň	20 mg (hnedá)	20 mg (hnedá)	40 mg
6. deň a ďalšie dni	20 mg (hnedá)	20 mg (hnedá)	40 mg

U pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg: Odporúčaná dávka lieku Apremilast Accord je 30 mg dvakrát denne po dokončení titračnej fázy (rovnaká ako dávka u dospelých), ako je uvedené v tabuľke nižšie – jedna 30 mg dávka ráno a jedna 30 mg dávka večer, približne v 12-hodinovom odstupe, s jedlom alebo bez jedla. To predstavuje celkovú dennú dávku 60 mg.

	Hmotnosť 50 kg alebo viac		
Deň	Ranná dávka	Večerná dávka	Celková denná dávka
1. deň	10 mg (ružová)	Neužívajte dávku	10 mg
2. deň	10 mg (ružová)	10 mg (ružová)	20 mg
3. deň	10 mg (ružová)	20 mg (hnedá)	30 mg
4. deň	20 mg (hnedá)	20 mg (hnedá)	40 mg
5. deň	20 mg (hnedá)	30 mg (béžová)	50 mg
6. deň a ďalšie dni	30 mg (béžová)	30 mg (béžová)	60 mg

Pacienti so závažným ochorením obličiek

Ak ste dospelý a máte závažné ochorenie obličiek, potom je odporúčaná dávka lieku Apremilast Accord 30 mg **raz denne (ranná dávka)**.

U detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek je odporúčaná dávka lieku Apremilast Accord 30 mg **jedenkrát denne (ranná dávka)** pre pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg a 20 mg **jedenkrát denne (ranná dávka)** pre deti s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg.

Váš lekár vám poradí, ako zvyšovať dávku, keď začínate užívať Apremilast Accord. Lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali len rannú dávku uvedenú v tabuľke vyššie, ktorá sa vás týka (u dospelých alebo u detí/dospievajúcich), a aby ste vynechali večernú dávku.

Ako a kedy užívať Apremilast Accord

- Apremilast Accord je určený na perorálne použitie.
- Tablety prehltajte celé, najlepšie s vodou.
- Tablety môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Užívajte Apremilast Accord v približne rovnaký čas každý deň, jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

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

Ak užijete viac lieku Apremilast Accord, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Apremilast Accord

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

Ak prestanete užívať Apremilast Accord

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Závažné vedľajšie účinky – depresie a pomýšľanie na samovraždu

Povedzte ihneď svojmu lekárovi o každej zmene v správaní alebo zmene nálady, o pocitoch depresie a o pomýšľaní na samovraždu alebo o samovražednom správaní (je to menej časté).

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

- hnačka
- nevoľnosť
- bolesť hlavy
- infekcie horných dýchacích ciest, ako je prechladnutie, nádcha, infekcie prínosových dutín

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

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

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

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

- úzkosť
- zmena nálady

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

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

Ak máte 65 rokov alebo viac, môže vám hroziť vyššie riziko komplikácií vo forme silnej hnačky, nevoľnosti alebo vracania. Ak začnete mať závažné ťažkosti s črevami, poraďte sa so svojím lekárom.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Apremilast Accord

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, skladacom puzdre alebo na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo známky manipulácie s obalom lieku.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Apremilast Accord obsahuje

Liečivo je apremilast.

Apremilast Accord 10 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Apremilast Accord 20 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Apremilast Accord 30 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Ďalšie zložky v jadre tablety sú mikrokryštalická celulóza (E460), monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy (E468), koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551) a stearát horečnatý (E572).

- Filmový obal tablety obsahuje hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), diacetylované monoglyceridy (E472a), červený oxid železitý (E172).
- 20-mg filmom obalená tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172).
- 30-mg filmom obalená tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Apremilast Accord a obsah balenia

Apremilast Accord 10 mg filmom obalená tableta je ružová bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s vyrazeným „A1“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmom obalená tableta je hnedá bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s vyrazeným „A2“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmom obalená tableta je béžová bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s vyrazeným „A3“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 12 x 6 mm.

Veľkosti balenia na začatie liečby

Balenia na začatie liečby sú skladacie puzdrá obsahujúce:

- 27 filmom obalených tabliet: 4 × 10 mg tablety a 23 × 20 mg tablety,
- 27 filmom obalených tabliet: 4 × 10-mg tablety, 4 × 20-mg tablety a 19 × 30-mg tablety.

Veľkosti balenia s 20 mg tabletami lieku Apremilast Accord

- Štandardné jednomesačné balenie obsahuje 56 × 20 mg filmom obalených tabliet alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami po 56 × 1 × 20 mg filmom obalená tableta.

Veľkosti balenia s 30 mg tabletami lieku Apremilast Accord

- Štandardné jednomesačné balenie obsahuje 56 × 30-mg filmom obalených tabliet alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami po 56 × 1 × 30 mg filmom obalená tableta.
- Štandardné trojmesačné multibalenie obsahuje 168 × 30 mg filmom obalených tabliet (3 balenia po 56).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95 200, Pabianice, Poľsko

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

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