

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Otezla 10 mg filmom obalené tablety

Otezla 20 mg filmom obalené tablety

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Otezla 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Otezla 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Otezla 10 mg filmom obalené tablety

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

Otezla 20 mg filmom obalené tablety

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

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

Otezla je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy (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).

Behçetova choroba

Otezla je indikovaná 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 Otezlou má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy, psoriatickej artritídy alebo Behçetovej choroby.

Dávkovanie

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

Tabuľka 1. Plán titrácie dávky

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

*DOP – ráno; *POP – večer

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

Počas pivotných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby 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

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka, nevoľnosť a vracanie

V súvislosti s 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 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.

Ťažká porucha funkcie obličiek

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

Pacienti s podváhou

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

Obsah laktózy

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na apremilast pri 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 pri 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 uvedený v tabuľke

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

Nežiaduce reakcie boli stanovené na základe údajov z programu klinického vývoja apremilastu a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Frekvencie nežiaducich reakcií sú tie, hlásené v skupinách, ktorým bol podaný apremilast v štyroch štúdiách fázy III pri PsA (n = 1 945) alebo v dvoch štúdiách fázy III pri PSOR (n = 1 184) a v štúdiu fázy III pri BD (n = 207) (súhrnné údaje najvyšších frekvencií sú zaznamenané v tabuľke 2).

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

Tabuľka 2. Súhrn nežiaducich reakcií pri psoriatickej artritíde (PsA), psoriáze (PSOR) a Behçetovej chorobe (BD)

Klasifikácia systémových orgánov	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
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
Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
		Urtikária
	Neznáme	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť chrbta*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava

Klasifikácia systémových orgánov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
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 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 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 ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nebola bezpečnosť apremilastu v klinických štúdiách hodnotená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Apremilast, perorálna malá molekula inhibítora fosfodiesterázy 4 (PDE4), pôsobí intracelulárne modulovaním siete pro-zápalových a proti-zápalových mediátorov. PDE4 je PDE špecifická pre cyklický adenosín monofosfát (cAMP) a dominantná PDE v zápalových bunkách. Inhibícia PDE4 zvyšuje intracelulárne hladiny cAMP, čo vedie k obmedzeniu zápalovej odpovede moduláciou expresie TNF- 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, nepredĺžil QT interval u zdravých jedincov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Psoriatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu bola hodnotená v 3 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) podobnej konštrukcie u dospelých pacientov s aktívnou PsA (≥ 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 malomolekulárných 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 3. ACR 20/50/70 odpovede boli zachované v 24. týždni.

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

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

N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SÚHRNNÉ	
	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 %**

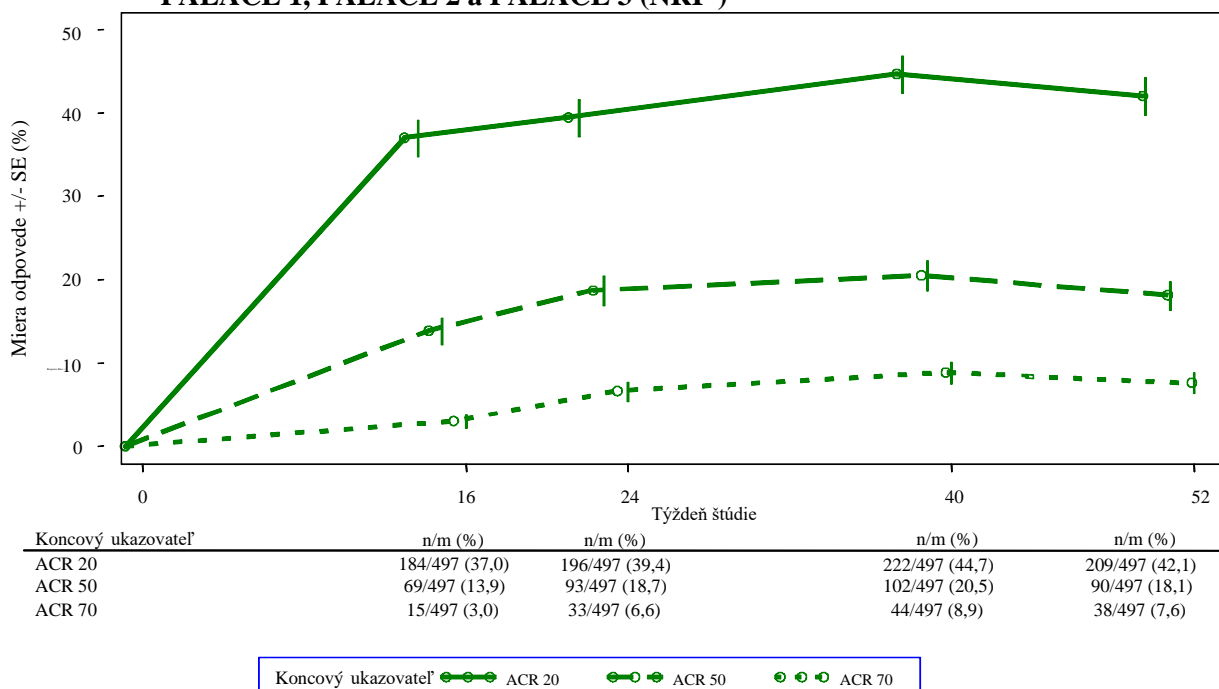
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SÚHRNNÉ	
N ^a	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 497
ACR 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. Jedinci, ktorí ukončili predčasne pred časovým bodom a jedinci, ktorí nemali dostatok údajov pre definitívne stanovenie štatútu reakcie v časovom bode sa počítajú ako non-respondenti.

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

Odpovede pozorované v skupine liečenej apremilastom boli podobné u pacientov, ktorí dostávali a, ktorí nedostávali súbežne DMARD, vrátane MTX. Pacienti predtým liečení DMARD alebo biologickou liečbou, ktorí užívali apremilast, dosiahli väčšej odpovede ACR 20 v 16. týždni, ako pacienti užíajúci 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 \leq 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 enteazitída) a v kožných prejavoch psoriázy. Medzi pacientmi, ktorí zostali na liečbe apremilastom, ku ktorej boli randomizovaní na začiatku štúdie, pretrvávali tieto zlepšenia až do 52. týždňa.

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

Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom

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

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

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

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

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu boli hodnotené v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2), do ktorých bolo zaradených celkom 1 257 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí mali

zasiahnutých ≥ 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 jedincov, ktorí nedosiahli na PASI-75 odpoveď v ESTEEM 1, alebo PASI-50 odpoveď v ESTEEM 2, bolo povolené používať aktuálnu psoriatickú terapiu a/alebo fototerapiu k liečbe apremilastom 30 mg dvakrát denne.

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

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

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

Podiely pacientov, ktorí dosiahli PASI-50, -75 a -90 odpovede a podľa sPGA skóre čisté (0), alebo minimálne (1), sú uvedené v tabuľke 4 nižšie. Liečba apremilastom vedie k významnému zlepšeniu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy, o čom svedčí podiel pacientov s PASI-75 odpovedí v 16. týždni v porovnaní s 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 4. 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 pruritusu 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 krátkeho 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 5).

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

	Časový bod	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienti, ktorí dosiahli PASI-75 v 32. týždni	Pacienti, ktorí dosiahli PASI-50 v 32. týždni
Percentuálna zmena PASI od východiskovej hodnoty, priemerná hodnota (%) ± SD^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 jedincov 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)

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

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

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

V štúdiu 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 placebo, 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 štúdiu ESTEEM 1 a 65,6 % pacientov v štúdiu 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 štúdiu 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 jedincov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom až do 52. týždňa (tabuľka 5).

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

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

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

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 aneurizma 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 skriningu 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 placebom 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 6. 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.

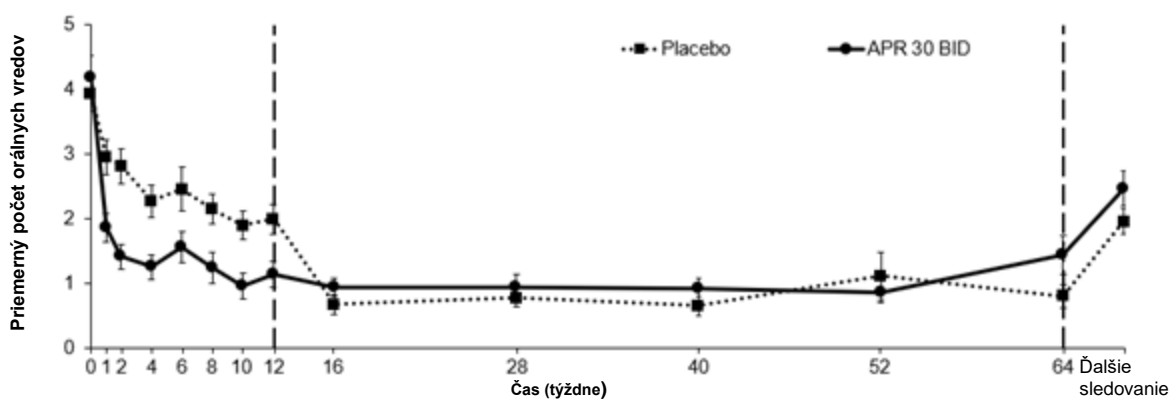
^c VAS = Analógová vizuálna škála; 0 = žiadna bolesť, 100 = najhoršia bolesť, aká môže byť.

^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 placebo 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 2 a 3).

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 2. 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)

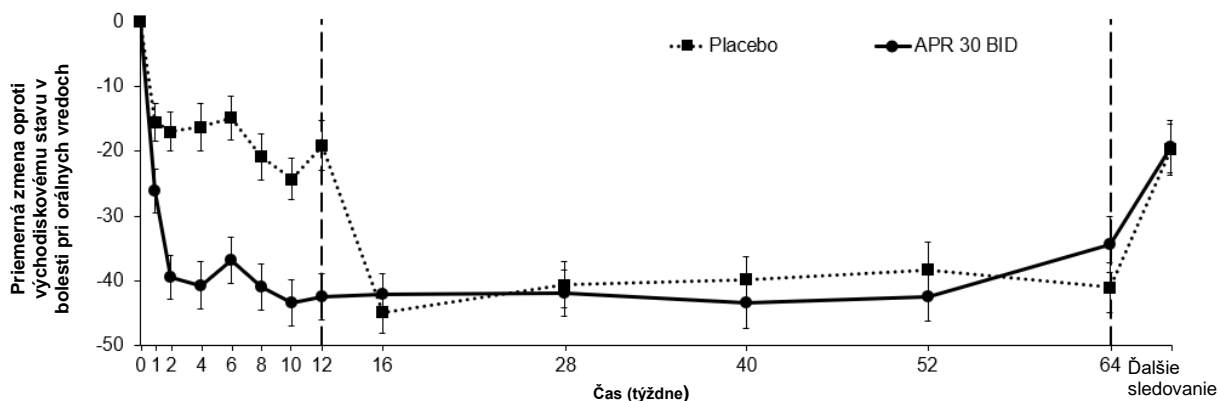
ITT (Intent To Treat) = so zámerom liečiť; DAO = Údaje na základe pozorovania.

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 placebo 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 3. 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 Behčetovej 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 štúdiu, 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 štúdiu, sa zlepšenie v kvalite života pri BD udržalo v 64. týždni.

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 jedinej z ciest ovplyvňujúcej klírens pravdepodobne nespôsobí výrazné liekové interakcie. Oxidatívny metabolizmus apremilastu je primárne sprostredkovaný CYP3A4 s menším príspevím 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 jedincov s terminálnym polčasom eliminácie približne 9 hodín. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného apremilastu bolo v moči zistených 58 % rádioaktivity, v stolici 39 % rádioaktivity, s približne 3 % rádioaktívnej dávky vylúcenej ako apremilast v moči a 7 % v stolici.

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

Neexistuje žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike apremilastu medzi pacientmi s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, a porovnateľnými zdravými jedincami (N = 8 každý). Výsledky potvrdzujú, že žiadna úprava dávkovania nie je nutná u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR nižší ako 30 ml/min/1,73 m² alebo CL_{Cr} < 30 ml/min) sa má znížiť dávka apremilastu na 30 mg jedenkrát denne. U 8 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorým bola podaná jedna dávka 30 mg apremilastu, sa AUC a C_{max} apremilastu zvýšili približne o 89 % a 42 % v uvedenom poradí.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

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

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

Embryo-fetálny vývoj

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

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

Pre- a postnatálny vývoj

V prenatalnej a postnatalnej štúdiu 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 spojené s pôrodom mláďat. Pri dávkach ≥ 80 mg/kg/deň ($\geq 4,0$ -násobok klinickej expozície) bolo pozorované zvýšenie perinatálnej a postnatalnej 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 postnatalného 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 postnatalného obdobia; v priebehu zostávajúceho obdobia pred a po odstavení neboli pozorovaní žiadne účinky súvisiace s apremilastom, vrátane parametrov pohlavného dozrievania, chovania, párenia, fertility a maternice. NOEL u myší pre toxicitu pre matky a F1 generáciu bola 10 mg/kg/deň (1,3-násobok klinickej hodnoty AUC).

Štúdie karcinogenity

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

Štúdie genotoxicity

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

Iné štúdie

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal

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

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

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmom obalené tablety

EU/1/14/981/002 – balenie s obsahom 56 tabliet
EU/1/14/981/003 – balenie s obsahom 168 tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA 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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

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

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
Balenie na začatie liečby

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

1. týždeň

2. týždeň

1. deň – 7. deň

8. deň – 14. deň

Symbol slnka pre rannú dávku

Symbol mesiaca pre večernú dávku

Informácie o dennom dávkovaní sú uvedené v skladacom puzdre.

Dvojrozmerný čiarový kód bude doplnený

www.otezla-eu-pil.com

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

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/981/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

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

1. NÁZOV LIEKU

Otezla 10 mg tablety

Otezla 20 mg tablety

Otezla 30 mg tablety

apremilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Otezla 30 mg filmom obalené tablety
apremilast

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

Dvojrozmerný čiarový kód bude doplnený
www.otezla-eu-pil.com

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Otezla 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Otezla 30 mg tablety
apremilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Otezla a na čo sa používa

Čo je Otezla

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

Na čo sa Otezla používa

Otezla sa používa na liečbu dospelých s nasledujúcimi ochoreniami:

- **Aktívna psoriatická artritída** – ak nemôžete použiť iný liek nazývaný "antireumatický liek modifikujúci ochorenie" (z angl. slova Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) alebo ak ste niektorý z týchto liekov vyskúšali a neúčinkoval u vás.
- **Stredne ťažká až ťažká chronická ložisková psoriáza** – ak nemôžete použiť jednu z nasledujúcich terapií alebo ak ste vyskúšali jednu z týchto terapií a neúčinkovala u vás:
 - fototerapia – liečba, pri ktorej sú niektoré oblasti kože vystavené ultrafialovému svetlu
 - systémová terapia – liečba, ktorá má vplyv sôr na celé telo ako len na jednu oblasť, ako napríklad liek "cyklosporín", "metotrexát" alebo "psoralen".
- **Behçetova choroba (Behçet's disease, BD)** – na liečbu vredov v ústnej dutine, čo je častou ťažkosťou u ľudí s týmto ochorením.

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 druhom zápalového ochorenia, ktoré postihuje mnoho častí tela. Najčastejšou ťažkosťou sú vredy v ústnej dutine.

Ako Otezla pôsobí

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

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

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

Pri Behçetovej chorobe liečba Otezlou znižuje počet vredov v ústnej dutine a môže ich úplne zastaviť. Môže takisto zmierniť súvisiacu bolesť.

Bolo tiež preukázané, že Otezla zlepšuje kvalitu života u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou alebo 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 Otezlu

Neužívajte Otezlu:

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

Upozornenia a opatrenia

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

Depresia a pomýšľanie na samovraždu

Ak trpíte depesiou, ktorá sa zhoršuje pomýšľaním na samovraždu, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako začnete užívať Otezlu.

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 Otezly.

Závažné ťažkosti s obličkami

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

Ak máte podváhu

Ak počas užívania Otezly 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 dospelávajúci

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

Iné lieky a Otezla

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Otezla obsahuje laktózu

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

3. Ako užívať Otezlu

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

Akú dávku užívať

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

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

Ľudia s ťažkým ochorením obličiek

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

Ako a kedy užívať Otezlu

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

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

Ak užijete viac Otezly, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Otezlu

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

Ak prestanete užívať Otezlu

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia 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

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 prehltaním)

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, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Otezlu

- Tento liek uchovávajú 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.
- Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo známky manipulácie s obalom lieku.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Otezla obsahuje

Liečivo je apremilast.

- Otezla 10 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.
- Otezla 20 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.
- Otezla 30 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Ďalšie zložky v jadre tablety sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý.

- Filmový obal tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol (3350), mastenec, červený oxid železitý (E172).
- 20-mg filmom obalená tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172).
- 30-mg filmom obalená tableta obsahuje tiež žltý oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Otezla a obsah balenia

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

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

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

Veľkosť balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandsko

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné a aktuálne informácie o tomto lieku sú dostupné po naskenovaní QR kódu na vonkajšom obale smartfónom. Rovnaké informácie sú dostupné na tejto webovej stránke: www.otezla-eu-pil.com.

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