Niniejszy dokument to zatwierdzone druki informacyjne dla leku Apremilast Accord z wyróżnionymi zmianami wprowadzonymi od czasu poprzedniej procedury, mającymi wpływ na druki informacyjne (Początkowy MA).

Więcej informacji znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apremilast-accord

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg apremilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 67 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg apremilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 133 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane

Różowe, romboidalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z napisem „A1” wytłoczonym na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Tabletka ma wymiary około 8 × 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane

Brązowe, romboidalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z napisem „A2” wytłoczonym na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Tabletka ma wymiary około 10 × 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane

Beżowe, romboidalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z napisem „A3” wytłoczonym na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Tabletka ma wymiary około 12 × 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Lek Apremilast Accord podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *active psoriatic arthritis,* PsA) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh lub nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca

Produkt leczniczy Apremilast Accord jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej (PSOR) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi, mają przeciwwskazania lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA).

Łuszczyca u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Apremilast Accord jest wskazany do leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg, będących kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.

Choroba Behçeta

Produkt leczniczy Apremilast Accord jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z owrzodzeniami w jamie ustnej związanymi z chorobą Behçeta (ang. *Behçet's Disease*, BD), którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Apremilast Accord powinno zostać rozpoczęte przez specjalistę doświadczonego w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów lub choroby Behçeta.

Dawkowanie

Pacjenci dorośli z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta

Zalecana dawka apremilastu dla pacjentów dorosłych to 30 mg w podaniu doustnym dwa razy na dobę. Konieczne jest początkowe ustalenie dawki, zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej w tabeli 1.

Tabela 1. Schemat ustalania dawki dla pacjentów dorosłych

Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne	
rano	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Dzieci i młodzież z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka apremilastu dla dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zależy od masy ciała. Zalecana dawka apremilastu to 20 mg w podaniu doustnym dwa razy na dobę w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg oraz 30 mg w podaniu doustnym dwa razy na dobę w przypadku dzieci i młodzieży o

masie ciała co najmniej 50 kg, zgodnie ze schematem początkowego ustalania dawki zamieszczonym poniżej w Tabeli 2.

Tabela 2. Schemat ustalania dawki dla dzieci i młodzieży

Masa ciała	Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne	
	rano	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu
Od 20 kg do mniej niż 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Co najmniej 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Wszystkie wskazania (łuszczyca u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Behçeta)

Po początkowym ustaleniu dawki nie jest konieczne powtarzanie tej procedury.

Zalecaną dawkę apremilastu przyjmowaną dwa razy na dobę należy przyjmować mniej więcej co 12 godzin (rano i wieczorem), z posiłkiem lub bez.

Jeżeli pacjent nie przyjmie dawki, kolejna powinna zostać przyjęta tak szybko, jak jest to możliwe. Jeżeli zbiegnie się to z czasem przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale przyjąć kolejną o wyznaczonej porze.

W czasie kluczowych badań klinicznych największą poprawę obserwowano w czasie pierwszych 24 tygodni leczenia w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy oraz w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia w przypadku BD. Jeżeli po upływie tego okresu u pacjenta nie zaobserwuje się odpowiedzi klinicznej, należy ponownie poddać ocenie stosowane leczenie. Odpowiedź pacjenta na leczenie powinna podlegać regularnej ocenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów należących do tej grupy (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Pacjenci dorośli z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów dorosłych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów dorosłych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml na minutę, zgodnie ze wzorem Cockcrofta-Gaulta) dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę. W tej grupie pacjentów podczas początkowego ustalania dawki zaleca się podawanie apremilastu tylko w godzinach rannych według schematu przedstawionego w tabeli 1; dawki popołudniowe należy pominąć (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z

ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml na minutę, zgodnie ze wzorem Cockrofta-Gaulta) zalecane jest dostosowanie dawki. W przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, a u dzieci i młodzieży o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg do 20 mg raz na dobę. W tych grupach pacjentów podczas początkowego ustalania dawki zaleca się podawanie apremilastu tylko w godzinach rannych wg schematu przedstawionego w Tabeli 2 powyżej dla odpowiedniej kategorii masy ciała; dawki popołudniowe należy pominąć.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apremilastu u dzieci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg, bądź w innych wskazaniach dla dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Apremilast Accord przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości, z jedzeniem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biegunka, nudności i wymioty

W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano przypadki ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów związane ze stosowaniem apremilastu. Większość zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W niektórych przypadkach pacjenci zostali poddani hospitalizacji. Pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań. Jeśli u pacjenta pojawi się ciężka biegunka, nudności lub wymioty, może być konieczne przerwanie leczenia apremilastem.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie apremilastu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność i depresja. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, zarówno u pacjentów, którzy przebyli depresję, jak i u osób bez depresji w wywiadzie (patrz punkt 4.8). W przypadku pacjentów zgłaszających występowanie w przeszłości lub obecnie objawów psychicznych, lub jeśli planowane jest jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać objawy psychiczne, należy starannie ocenić ryzyko i korzyści związane z rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia apremilastem. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie zmiany zachowania lub nastroju oraz myśli samobójcze. Jeśli u pacjenta pojawiły się lub nasiliły objawy psychiczne, występują myśli samobójcze lub miały miejsce próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia apremilastem.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

U pacjentów dorosłych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka leku Apremilast Accord powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi co najmniej 50 kg, i do 20 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi od 20 kg do mniej niż 50 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Pacjenci z niedowagą

W przypadku pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga, oraz u dzieci i młodzieży, u których na początku leczenia wskaźnik masy ciała jest graniczny lub niski, należy regularnie monitorować masę ciała. W przypadku niewyjaśnionego i istotnego klinicznie spadku masy ciała pacjenci powinni zostać zbadani przez lekarza; należy rozważyć przerwanie leczenia.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie silnego induktora cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), ryfampicyny, prowadziło do spadku ogólnoustrojowej ekspozycji na apremilast, co mogło prowadzić do zmniejszenia skuteczności apremilastu. W związku z tym nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina oraz dziurawiec) łącznie z apremilastem. Równoczesne podawanie apremilastu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia powierzchni pod krzywą (AUC) stężenia apremilastu oraz zmniejszenia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) odpowiednio o około 72% oraz 43%. Ekspozycja na apremilast jest zmniejszona podczas równoczesnego podawania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną), co może prowadzić do osłabienia odpowiedzi klinicznej.

W badaniach klinicznych apremilast podawano równolegle do leczenia miejscowego (włączając w to kortykosteroidy, szampon ze smołą pogazową oraz zawierające kwas salicylowy preparaty do stosowania na skórze głowy) oraz fototerapii z wykorzystaniem światła UV-B.

Nie stwierdzono istotnej interakcji między ketokonazolem a apremilastem. Apremilast może być podawany z silnym inhibitorem CYP3A4, takim jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnej interakcji między apremilastem a metotreksatem u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Apremilast może być podawany z metotreksatem.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznej między apremilastem a doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i norgestymat. Apremilast może być podawany z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania apremilastu u kobiet w ciąży.

Apremilast jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Stosowanie apremilastu w okresie ciąży prowadziło do utraty zarodka/płodu u myszy i małp, obniżenia masy płodu oraz opóźnienia kostnienia u myszy po podaniu w dawkach większych niż największe zalecane

do stosowania u ludzi. Nie obserwowano takiego działania u zwierząt przy ekspozycji 1,3 razy wyższej niż ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Apremilast został wykryty w mleku karmiących myszy (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy apremilast lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią i w związku z tym apremilast nie powinien być stosowany w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. W badaniach na myszach nie obserwowano wpływu na płodność u samców przy ekspozycji trzykrotnie przekraczającej ekspozycję po podaniu dawek leczniczych, a u samic przy ekspozycji na poziomie ekspozycji po podaniu dawek leczniczych. Wyniki badań przedklinicznych w zakresie wpływu na płodność, patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Apremilast nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane ze stosowaniem apremilastu u pacjentów dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą to zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Objawy te w większości mają charakter łagodny lub umiarkowany.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane apremilastu stosowanego u pacjentów dorosłych z BD to biegunka (41,3%), nudności (19,2%), ból głowy (14,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,5%), ból w nadbrzuszu (8,7%), wymioty (8,7%) i ból pleców (7,7%), które najczęściej mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego występowały na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj przemijały w ciągu czterech tygodni.

Nadwrażliwość obserwowana jest niezbyt często (patrz punkt 4.3).

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Objawy niepożądane obserwowane u pacjentów dorosłych leczonych apremilastem zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Dla każdego z układów lub narządów objawy niepożądane ułożone zostały w kolejności odpowiadającej zmniejszającej się ciężkości.

Objawy niepożądane określono w oparciu o dane uzyskane w czasie badań klinicznych apremilastu oraz o doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów dorosłych. Częstość występowania objawów niepożądanych odpowiada częstości, zgłaszanej w grupach otrzymujących apremilast, w czterech badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (n = 1945) lub w dwóch badaniach fazy III przeprowadzonych u pacjentów z łuszczycą (n = 1184) oraz badaniu fazy III u pacjentów z chorobą Behçeta (n = 207). W tabeli 3 przedstawiono najwyższą wartość z obu grup).

Częstość została zdefiniowana jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Sumaryczne zestawienie objawów niepożądanych występujących u pacjentów leczonych w kierunku łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy i choroby Behçeta

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Objaw niepożądany**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]
	Często	Zapalenie oskrzeli
		Zapalenia w obrębie nosogardzieli*
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt*
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
		Depresja
	Niezbyt często	Myśli i zachowania samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy*, [a]
	Często	Migrena*
		Napięciowy ból głowy*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka*
		Nudności*
	Często	Wymioty*
		Niestrawność
		Przyspieszone ruchy robaczkowe jelit
		Ból w górnej części brzucha*
		Refluks żołądkowo-przełykowy
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
		Pokrzywka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Obniżona masa ciała

* Przynajmniej jeden z tych objawów był zgłaszany jako ciężki.

[a] W przypadku ŁZS i łuszczycy częstość występowania została określona jako często.

Opis wybranych objawów niepożądanych

Zaburzenia psychiczne
W badaniach klinicznych i doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano niezbyt częste przypadki myśli i zachowań samobójczych, natomiast dokonane samobójstwa zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie myśli samobójcze (patrz punkt 4.4).

Obniżona masa ciała
Masa ciała pacjentów w czasie badań klinicznych była sprawdzana rutynowo. Średnie zmniejszenie masy ciała u pacjentów dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą leczonych 52 tygodnie wyniosło 1,99 kg. U 14,3% pacjentów obserwowano zmniejszenie masy ciała o 5-10%, podczas gdy u 5,7% pacjentów leczonych apremilastem obserwowano spadek masy ciała o więcej niż 10%. Żaden z tych pacjentów nie miał jawnych klinicznie objawów spowodowanych utratą masy ciała. W przypadku 0,1% pacjentów leczonych apremilastem konieczne było przerwanie leczenia z powodu spadku masy ciała. Średni obserwowany spadek masy ciała u pacjentów dorosłych z BD leczonych apremilastem przez 52 tygodnie wynosił 0,52 kg. Łącznie u 11,8% pacjentów przyjmujących apremilast obserwowano spadek masy ciała o 5–10%, natomiast u 3,8% pacjentów przyjmujących apremilast obserwowano spadek masy ciała o więcej niż 10%. U żadnego z tych pacjentów nie występowały jawne skutki kliniczne spadku masy ciała. Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z powodu działania niepożądanego w postaci zmniejszenia masy ciała.

Należy zapoznać się z dodatkowymi ostrzeżeniami w punkcie 4.4 w odniesieniu do pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) mogą być narażeni na wyższe ryzyko powikłań w postaci ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania apremilastu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta oraz zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy lub choroby Behçeta profil bezpieczeństwa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek był porównywalny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania apremilastu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta oraz umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania apremilastu oceniono w badaniu klinicznym trwającym 52 tygodnie z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie SPROUT). Profil bezpieczeństwa apremilastu obserwowany podczas badania był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym wcześniej u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania apremilastu na zdrowych osobach przy zastosowaniu maksymalnej całkowitej dobowej dawki 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) podawanej przez 4,5 doby, nie obserwując toksyczności ograniczającej dawkowanie. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku oznak i objawów niepożądanych oraz rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego. W przypadku przedawkowania zaleca się wdrożenie leczenia objawowego oraz podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA32

Mechanizm działania

Apremilast, doustny małocząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo, modulując szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest fosfodiesterazą cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) i główną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF-α, IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Te przekaźniki pro- i przeciwzapalne pełnią również rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów apremilast znacząco, ale nie całkowicie, obniżał stężenie IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, MMP-3 i TNF-α w osoczu. Po 40 tygodniach leczenia apremilastem obserwowano zmniejszenie stężenia IL-17 i IL-23, oraz zwiększenie stężenia IL-10 w osoczu. W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą podawanie apremilastu prowadziło do zmniejszenia grubości zmian skórnych, infiltracji komórek zapalnych oraz ekspresji genów prozapalnych, w tym genów indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 oraz IL-8. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z BD, leczonych apremilastem, występował istotny dodatni związek pomiędzy zmianą stężenia TNF-alfa w osoczu a skutecznością kliniczną mierzoną w oparciu o liczbę owrzodzeń w jamie ustnej.

Apremilast podawany w dawce 50 mg dwa razy na dobę nie prowadził do wydłużenia odstępu QT u zdrowych osób.

Badania kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa

Łuszczycowe zapalenie stawów
Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność apremilastu zostały poddane ocenie w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3). Wszystkie badania były zaprojektowane podobnie i przeprowadzone z udziałem dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 spuchnięte stawy oraz ≥ 3 tkliwe stawy), pomimo wcześniejszego leczenia małocząsteczkowymi lub biologicznymi LMPCh. Grupa 1493 pacjentów została poddana randomizacji i pacjentom z każdej z powstałych podgrup podawano placebo, apremilast w dawce 20 mg lub apremilast w dawce 30 mg doustnie dwa razy na dobę.

U pacjentów włączonych do badań rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów trwające przynajmniej 6 miesięcy. W badaniu PALACE 3 wymagane było również występowanie przynajmniej jednej zmiany

skórnej (o średnicy przynajmniej 2 cm). Apremilast był stosowany w monoterapii (34,8%) lub w połączeniu ze stałymi dawkami małocząsteczkowych LMPCh (65,2%). Pacjenci otrzymujący apremilast w połączeniu z metotreksatem (MTX, ≤ 25 mg/tydzień, 54,5%), sulfasalazyną (SSZ, ≤ 2 g/dobę, 9,0%) lub leflunomidem (LEF, ≤ 20 mg/dobę, 7,4%). Niedozwolone było równoczesne podawanie biologicznych LMPCh, w tym inhibitorów TNF. Pacjenci z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów zostali włączeni do opisanych trzech badań, w tym pacjenci z symetrycznym zapaleniem stawów (62,0%), pacjenci z niesymetrycznym zapaleniem kilku stawów (26,9%), pacjenci z zapaleniem stawu międzypaliczkowego dalszego (6,2%), pacjenci z okaleczającym zapaleniem stawów (2,7%) i pacjenci z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa (2,1%). Włączeni do badania zostali pacjenci, u których uprzednio stwierdzono entezopatię (63%) lub zapalenie stawów palców (42%). Łącznie 76,4% pacjentów było uprzednio leczonych z wykorzystaniem wyłącznie małocząsteczkowych LMPCh, natomiast 22,4% pacjentów było uprzednio leczonych biologicznymi LMPCh, w tym 7,8% pacjentów, u których wcześniejsze leczenie biologicznymi LMPCh skończyło się niepowodzeniem. Mediana czasu trwania łuszczycowego zapalenia stawów wynosiła 5 lat.

Zgodnie z planem badania, pacjenci u których tkliwość i opuchlizna stawów nie zmniejszyła się o co najmniej 20% w 16 tygodniu, uznawani byli za pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna. Grupa przyjmująca placebo uznana została za grupę pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna i została poddana zaślepionej randomizacji w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej apremilast w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. W tygodniu 24 wszyscy pacjenci otrzymujący do tego momentu placebo zaczęli otrzymywać apremilast w dawcę 20 lub 30 mg dwa razy na dobę. Po 52 tygodniach leczenia pacjenci mogli dalej otrzymywać apremilast w dawce 20 mg lub 30 mg w ramach długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania będącego przedłużeniem badań PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat (260 tygodni).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16 tygodniu osiągnęli odpowiedź 20 w skali *American College of Rheumatology* (ACR).

Leczenie apremilastem skutkowało w tygodniu 16 znacząca poprawą w zakresie objawów i oznak łuszczycowego zapalenia stawów na poziomie ACR 20, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 (odpowiedzi na leczenie w badaniach PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 oraz w zbiorczych danych z badań PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) dla apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę, zostały pokazane w tabeli 4. Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 24. tygodnia.

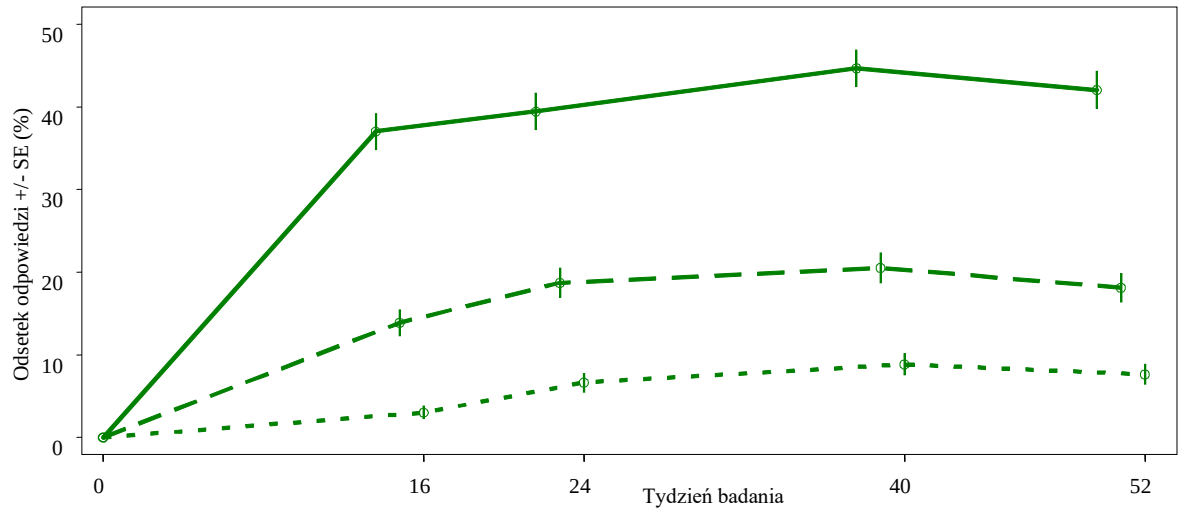
W przypadku pacjentów, którzy już na początku zostali przydzieleni do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 52. tygodnia, w oparciu o zbiorcze dane z badań PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 (rycina 1).

Tabela 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie spełniającą kryteria ACR w badaniach PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 oraz w zbiorczych danych z nich w 16 tygodniu

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		DANE ZBIORCZE	
N[a]	Placebo +/- LMPCh N = 168	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 168	Placebo +/- LMPCh N = 159	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 162	Placebo +/- LMPCh N = 169	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 167	Placebo +/- LMPCh N = 496	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 497
ACR 20[a]								
Tydzień 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Tydzień 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Tydzień 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*$p \leq 0,01$ grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo
**$p \leq 0,001$ grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo
[a] N oznacza liczbę pacjentów zrandomizowanych i leczonych

Rycina 1. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną na poziomie ACR 20/50/70 w 52 tygodniu w zbiorczej analizie danych z badań PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 (NRI*)



Punkt końcowy	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)

*NRI: Brak danych dotyczących odpowiedzi. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed punktem czasowym, oraz pacjenci, w przypadku których dostępne dane były niewystarczające dla określenia poziomu odpowiedzi w punkcie czasowym, byli traktowani jak pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna.

Spośród 497 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 375 (75%) pacjentów kontynuowało leczenie w 52. tygodniu. W grupie tej odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70, wynosił w 52. tygodniu odpowiednio 57%, 25% i 11%. Spośród 497 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację do grupy przyjmującej apremilast

w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 375 (75%) pacjentów zostało włączonych do długoterminowych badań przedłużonych, a spośród nich 221 (59%) pacjentów kontynuowało leczenie w 260 tygodniu. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR w długoterminowych, prowadzonych metodą otwartej próby, badaniach przedłużonych utrzymywała się przez okres do 5 lat.

Odpowiedź kliniczna obserwowana u pacjentów należących do grupy leczonej apremilastem w przypadku równoczesnego podawania LMPCh (w tym MTX) była podobna do obserwowanej podczas monoterapii. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20, był wyższy w 16. tygodniu w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej LMPCh lub leki biologiczne, niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Podobna odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR wystąpiła u pacjentów z różnymi typami łuszczycowego zapalenia stawów, w tym u pacjentów z zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP). Liczba pacjentów z okaleczającym zapaleniem stawów oraz dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa była zbyt niska, aby pozwolić na wiarygodną ocenę.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 w 16. tygodniu obserwowano poprawę w Skali Aktywności Choroby (DAS) 28, mierzoną poprzez poziom białka C-reaktywnego (CRP), oraz zwiększenie odsetka pacjentów, którzy spełnili zmodyfikowane kryteria odpowiedzi łuszczycowego zapalenia stawów (wskaźnik PsARC), u pacjentów z grupy leczonej apremilastem, w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej placebo (nominalne wartości p wynosiły odpowiednio $p \leq 0{,}0004$ i $p \leq 0{,}0017$). Poprawa wyniku DAS28 (CRP) utrzymała się do 24. tygodnia. Wynik DAS28 (CRP) i wskaźnik PsARC utrzymały się do 52. tygodnia u pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

Poprawę parametrów aktywności obwodowej, typowych dla łuszczycowego zapalenia stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, palce ze stanem zapalnym i zapalenie przyczepów ścięgnistych), oraz poprawę zmian skórnych związanych z łuszczycą obserwowano w 16. i 24. tygodniu u pacjentów należących do grupy przyjmującej apremilast. Opisana poprawa utrzymała się do 52. tygodnia u pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

W prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych odpowiedź kliniczna w zakresie tych samych parametrów aktywności obwodowej i zmian skórnych związanych z łuszczycą utrzymywała się przez czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat.

Funkcje fizyczne oraz jakość życia zależna od stanu zdrowia

U pacjentów leczonych apremilastem wykazano znaczącą poprawę funkcji fizycznych, zgodnie ze zmianą od wartości początkowej wartości współczynnika niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia (ang. HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire*), w porównaniu do placebo, w 16 tygodniu w badaniach PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 oraz w danych zebranych. Poprawa wyniku HAQ-DI utrzymała się do 24. tygodnia.

W przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, zmiana wartości HAQ-DI w 52 tygodniu w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,333, zgodnie ze zbiorczym wynikiem otwartej fazy badań PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 wykazano w 16. i 24. tygodniu znaczącą poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia u pacjentów leczonych apremilastem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, zgodnie z analizą zmiany funkcjonowania fizycznego (PF) w Kwestionariuszu Oceny Jakości Życia, wersja 2 (ang. *Short Form Health Survey version 2*, SF-36v2), oraz oceną uzyskaną w Kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Osób Przewlekle Chorych (ang. FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). Poprawa funkcjonowania fizycznego oraz wyniku FACIT-F utrzymała się do 52 tygodnia w przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

W prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych poprawa funkcji fizycznych ocenionych za pomocą HAQ-DI i aspektu PF w kwestionariuszu SF36v2 oraz wyniku FACIT-F utrzymywała się przez czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat.

Łuszczyca u pacjentów dorosłych
Bezpieczeństwo i skuteczność apremilastu zostały poddane ocenie w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych placebo (badania ESTEEM 1 i ESTEEM 2), w których wzięło udział w łącznie 1257 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, u których powierzchnia ciała dotknięta zmianami stanowiła ≥ 10%, wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych (ang. PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) wynosił ≥ 12, wskaźnik statycznej Ogólnej Oceny Lekarza (ang. sPGA, *static Physician Global Assessment*) wynosił ≥ 3 (umiarkowana lub ciężka) oraz którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Do 32. tygodnia badania te miały podobny schemat. W obu badaniach pacjenci zostali przydzieleni przez randomizację w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub placebo przez 16 tygodni (faza kontrolowana placebo). W tygodniach 16–32 wszyscy pacjenci otrzymywali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (faza podtrzymująca). Podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia (tygodnie 32–52), pacjenci początkowo przydzieleni do grupy przyjmującej apremilast, u których nastąpiło przynajmniej 75% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) lub 50% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) w 32. tygodniu byli ponownie randomizowani do grupy przyjmującej placebo lub do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy w tej fazie zostali przydzieleni przez randomizację do grupy przyjmującej placebo i u których odpowiedź spadła poniżej poziomu PASI-75 (ESTEEM 1) lub spadła poniżej poziomu 50% wartości poprawy wskaźnika PASI w odniesieniu do wartości początkowej w 32. tygodniu (ESTEEM 2), byli ponownie leczeni apremilastem w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, u których nie wystąpiła poprawa mierzona współczynnikiem PASI do 32 tygodnia, lub pacjenci, którzy zostali początkowo zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo, kontynuowali przyjmowanie apremilastu do 52. tygodnia. W ramach badania dozwolone było miejscowe stosowanie na twarzy, pachach i pachwinach kortykosteroidów o niskiej mocy, szamponów ze smołą pogazową i/lub zawierających kwas salicylowy preparatów do stosowania na skórze głowy. Ponadto pacjenci, którzy w 32. tygodniu nie osiągnęli poprawy na poziomie PASI-75 w badaniu ESTEEM 1 lub na poziomie PASI-50 w badaniu ESTEEM 2, mogli stosować miejscowe leki przeciw łuszczycy i/lub fototerapię równolegle do apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę.

Po 52 tygodniach leczenia pacjenci mogli dalej otrzymywać apremilast w dawce 30 mg w ramach długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby, badania będącego przedłużeniem badań ESTEEM 1 i ESTEEM 2 przez łączny czas leczenia wynoszący do 5 lat (260 tygodni).

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu wystąpiła odpowiedź kliniczna PASI-75. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wskaźnik sPGA miał wartość czysty (0) lub prawie czysty (1).

Średni współczynnik PASI na początku wynosił 19,07 (mediana 16,80), natomiast odsetek pacjentów ze wskaźnikiem sPGA równym 3 (umiarkowane) i 4 (ciężkie) wynosił na początku odpowiednio 70,0% i 29,8%, ze średnią powierzchnią ciała dotkniętą zmianami na początku na poziomie 25,19% (mediana 21,0%). Około 30% wszystkich pacjentów poddało się wcześniej fototerapii, natomiast 54% (włączając w to nieodpowiadających na leczenie) otrzymywało wcześniej konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe i/lub biologiczne łuszczycy, z czego 37% otrzymywało wcześniej konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe, natomiast 30% poddało się leczeniu biologicznemu. Około jedna trzecia pacjentów nie otrzymała wcześniej fototerapii ani konwencjonalnego czy biologicznego leczenia systemowego. U 18% wszystkich pacjentów stwierdzono w wywiadzie łuszczycowe zapalenie stawów.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź PASI-50, -75 i -90, a wskaźnik sPGA miał wartość czysty (0) lub prawie czysty (1), zostały zaprezentowane w poniższej tabeli 5. Leczenie apremilastem

prowadziło do znaczącej poprawy przy umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo, jak wykazano poprzez odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu poprawa kliniczna była na poziomie PASI-75. W 16. tygodniu stwierdzono również odpowiedź mierzoną wskaźnikiem sPGA oraz odpowiedź na poziomie PASI-50 i PASI-90. Ponadto dla apremilastu wykazano korzyści z leczenia w wielu postaciach łuszczycy, włączając w to świąd, chorobę paznokci, objawy w rejonie owłosionej skóry głowy oraz wskaźniki jakości życia.

Tabela 5. Odpowiedź kliniczna w 16 tygodniu w badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 [FAS[a] (ang. *Full Analysis Set*), **LOCF[b]** (ang. *Last Observation Carried Forward*)**]**

	ESTEEM 1		**ESTEEM 2**	
	Placebo	**Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę***	**Placebo**	**Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę***
N	282	562	137	274
PASI[c] 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Wskaźnik sPGA[d] czysty lub prawie czysty, 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)
Procentowa zmiana średniej powierzchnia ciała dotkniętej zmianami[e] (%) średnia ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Zmiana świądu VAS[f] (mm), średnia ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Zmiana DLQI[g] (ang. *Dermatology Life Quality Index*)**, średnia± SD**	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Zmiana SF-36 MCS [h], średnia ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0{,}0001$ grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo, poza wartością PASI 90 oraz zmianą SF-36 MCS w badaniu ESTEEM 2, gdzie wartości wyniosły odpowiednio $p = 0{,}0042$ i $p = 0{,}0078$.
[a] FAS = pełny zestaw analiz
[b] LOCF = przeniesienie poprzedniej obserwacji do kolejnego punktu
[c] PASI = wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych
[d] sPGA = statyczna Ogólna Ocena Lekarza
[e] BSA = powierzchnia ciała
[f] VAS = wizualna skala analogowa; 0 = najlepiej, 100 = najgorzej
[g] DLQI = Wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI); 0 = najlepiej, 30 = najgorzej
[h] SF-36 MCS = skrócony kwestionariusz efektu medycznego, 36-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia, podsumowanie elementu dotyczącego zdrowia psychicznego

Korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania apremilastu została wykazana w wielu podgrupach, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych parametrów demograficznych oraz charakterystyki klinicznej schorzenia (w tym czas trwania łuszczycy oraz pacjenci, u których stwierdzono łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie). Korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania apremilastu wykazano również niezależnie od tego, czy pacjent uprzednio był leczony w kierunku łuszczycy i niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Podobny odsetek odpowiedzi stwierdzono we wszystkich kategoriach wagowych.

Odpowiedź na apremilast w porównaniu do placebo była szybka, ze znaczną poprawą w zakresie objawów i oznak łuszczycy, włączając w to wskaźnik PASI, dyskomfort/ból skóry oraz świąd w 2. tygodniu. Ogólnie, odpowiedź mierzona za pomocą wskaźnika PASI została osiągnięta w 16. tygodniu i utrzymana do 32. tygodnia.

W obu badaniach średnia procentowa zmiana wskaźnika PASI w porównaniu do stanu początkowego była niezmienna podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia w przypadku pacjentów ponownie randomizowanych w 32. tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (tabela 6).

Tabela 6. Utrzymywanie się efektów działania wśród pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w tygodniu 0 oraz ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w tygodniach od 32 do 52

		ESTEEM 1	ESTEEM 2
	Punkt czasowy	**Pacjenci, u których w 32 tygodniu wystąpiła poprawa na poziomie PASI-75**	**Pacjenci, u których w 32 tygodniu wystąpiła poprawa na poziomie PASI-50**
Procentowa zmiana wskaźnika PASI w stosunku do stanu początkowego, średnia (%) ± SD[a]	Tydzień 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Tydzień 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Tydzień 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Zmiana DLQI w stosunku do stanu początkowego, średnia± SD[a]	Tydzień 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Tydzień 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Tydzień 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Odsetek pacjentów z Ogólną Oceną Łuszczycy Owłosionej Skóry Głowy przez Lekarza (wskaźnik ScPGA) równą 0 lub 1, n/N (%)[b]	Tydzień 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Tydzień 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Tydzień 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

[a] Łącznie z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy otrzymującymi apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu z wartością początkową i późniejszą w tygodniu podlegającemu ocenie.

[b] Wartość liczby N jest zależna od liczby pacjentów z umiarkowanymi lub cięższymi objawami w rejonie owłosionej skóry głowy w punkcie początkowym, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu. Pacjenci, w przypadku których dane były niepełne, sklasyfikowani zostali jako pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź.

W badaniu ESTEEM 1 u około 61% pacjentów ponownie randomizowanych do grupy przyjmującej apremilast, w 32. tygodniu, w 52. tygodniu wystąpiła odpowiedź PASI-75. U 11,7% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź przynajmniej PASI-75 i którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32. tygodniu podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia, w 52. tygodniu wystąpiła odpowiedź PASI-75. Mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI-75 u pacjentów ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo wynosiła 5,1 tygodnia.

W badaniu ESTEEM 2 u około 80,3% pacjentów ponownie randomizowanych do grupy przyjmującej apremilast, w 32. tygodniu, w 52. tygodniu wystąpiła odpowiedź PASI-50. U 24,2% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź przynajmniej PASI-50, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32. tygodniu podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia, w 52. tygodniu wystąpiła odpowiedź PASI-50. Mediana czasu do utraty 50% wartości wcześniejszej poprawy w skali PASI obserwowanej w 32. tygodniu wynosiła 12,4 tygodnia.

Po randomizowanym odstawieniu leczenia w 32. tygodniu u około 70% pacjentów w badaniu ESTEEM 1 oraz 65,6% pacjentów w badaniu ESTEEM 2 doszło do ponownego uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI-75 (ESTEEM 1) lub PASI-50 (ESTEEM 2) po ponownym rozpoczęciu leczenia apremilastem. W związku ze schematem badania czas ponownego leczenia był zmienny i mieścił się w zakresie od 2,6 do 22,1 tygodnia.

W badaniu ESTEEM 1 pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej apremilast na początku badania, u których nie wystąpiła odpowiedź PASI-75 w 32. tygodniu, mogli równocześnie stosować leczenie miejscowe i/lub fototerapię UVB w tygodniach od 32 do 52. U 12% spośród tych pacjentów w 52. tygodniu stwierdzono odpowiedź PASI-75 podczas leczenia apremilastem łącznie z leczeniem miejscowym i/lub fototerapią.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczycy paznokci (zmniejszenie) w 16. tygodniu, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, mierzoną jako średnia zmiana procentowa Wskaźnika Ciężkości Przebiegu Łuszczycy Paznokci (ang. NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) od wartości początkowej, obserwowano u pacjentów otrzymujących apremilast (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0052$). Dalszą poprawa w zakresie łuszczycy paznokci obserwowano w 32. tygodniu u pacjentów w dalszym ciągu leczonych apremilastem.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczycy owłosionej skóry głowy o ciężkości przynajmniej umiarkowanej (≥ 3), mierzoną jako odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu wskaźnik ogólnej oceny łuszczycy owłosionej skóry głowy przez lekarza (wskaźnik ScPGA) był na poziomie czysty (0) lub minimalny (1), obserwowano u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (dla obu badań $p < 0,0001$). Poprawa utrzymywała się generalnie u pacjentów, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej apremilast w tygodniach od 32 do 52 (tabela 6).

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEEM 2, została stwierdzona znacząca poprawa jakości życia mierzona Wskaźnikiem Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI) oraz SF-36v2 MCS u pacjentów przyjmujących apremilast, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (tabela 4). Poprawa DLQI utrzymywała się do 52. tygodnia u pacjentów ponownie randomizowanych w 32. tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (tabela 6). Ponadto w badaniu ESTEEM 1 stwierdzono znaczącą poprawę wskaźnika Kwestionariusza Ograniczeń Zawodowych (ang. WLQ-25, *Work Limitations Questionnaire*) u pacjentów przyjmujących apremilast, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Spośród 832 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 443 pacjentów (53%) zostało włączonych do prowadzonych metodą otwartej próby badań będących przedłużeniem ESTEEM 1 i ESTEEM 2, a spośród nich 115 pacjentów (26%) kontynuowało leczenie w 260 tygodniu. U pacjentów, którzy nadal przyjmowali apremilast w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu będącym przedłużeniem badań ESTEEM 1 i ESTEEM 2, zasadniczo utrzymywała się poprawa w zakresie wskaźnika PASI, powierzchni ciała dotkniętej zmianami, świądu, zmian w obrębie paznokci i jakości życia przez okres do 5 lat.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą oceniano przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat. Długoterminowe doświadczenie w prowadzonych metodą otwartej próby badaniach kontynuacyjnych apremilastu było ogółem porównywalne do badań 52-tygodniowych.

Łuszczyca u dzieci i młodzieży
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane z wykorzystaniem placebo (SPROUT) przeprowadzono z udziałem 245 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (włącznie) z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które kwalifikowały się do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego. U włączonych do badania pacjentów wskaźnik sPGA miał wartość ≥ 3 (nasilenie choroby umiarkowane lub ciężkie), powierzchnia ciała dotknięta zmianami stanowiła ≥ 10%, wskaźnik PASI wynosił ≥ 12, a łuszczyca była niewystarczająco kontrolowana lub nie kwalifikowała się do leczenia miejscowego.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apremilast (n = 163) lub placebo (n = 82) przez 16 tygodni. Pacjenci z początkową masą ciała od 20 kg do < 50 kg otrzymywali apremilast w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę, a pacjenci z początkową masą ciała ≥ 50 kg otrzymywali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę. W 16. tygodniu grupa otrzymująca placebo zaczęła otrzymywać apremilast (z dawką zależną od początkowej masy ciała), a grupa otrzymująca apremilast dalej otrzymywała lek (zgodnie z pierwotnie ustalonym dawkowaniem) do 52. tygodnia. Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy o niskiej lub słabej mocy miejscowo na twarz, pachy i pachwiny oraz nielecznicze środki nawilżające skórę tylko na zmiany chorobowe na ciele.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w zakresie wskaźnika sPGA (zdefiniowaną jako czysty [0] lub prawie czysty [1] z co najmniej 2 punktową redukcją względem wartości początkowej) w 16. tygodniu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź na poziomie PASI 75 (co najmniej 75% zmniejszenie współczynnika PASI względem wartości początkowej) w 16. tygodniu. Inne punkty końcowe w 16. tygodniu obejmowały odsetek uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź na poziomie PASI 50 (co najmniej 50% zmniejszenie współczynnika PASI względem wartości początkowej), odpowiedź na poziomie PASI 90 (co najmniej 90% zmniejszenie współczynnika PASI względem wartości początkowej) i odpowiedź w zakresie Wskaźnika Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia Dzieci (CDLQI) (całkowity wskaźnik CDLQI 0 lub 1), procentową zmianę względem wartości początkowej w powierzchni ciała dotkniętej zmianami, zmianę względem wartości początkowej wskaźnika PASI i zmianę względem wartości początkowej całkowitego wskaźnika CDLQI.

Włączeni do badania pacjenci byli w wieku od 6 do 17 lat, z medianą wieku wynoszącą 13 lat; 41,2% pacjentów było w wieku od 6 do 11 lat, a 58,8% pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat. Średnia początkowa powierzchnia ciała dotknięta zmianami wynosiła 31,5% (mediana 26,0%), średni początkowy współczynnik PASI wynosił 19,8 (mediana 17,2), a odsetek osób ze wskaźnikiem sPGA wynoszącym 3 (umiarkowany) i 4 (ciężki) na początku badania wynosił odpowiednio 75,5% i 24,5%. Spośród włączonych do badania pacjentów 82,9% nie otrzymywało wcześniej konwencjonalnego leczenia ogólnoustrojowego, 82,4% nie otrzymywało wcześniej fototerapii, a 94,3% nie otrzymywało leków biologicznych.

Wyniki skuteczności w tygodniu 16. zamieszczono w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki skuteczności w tygodniu 16. u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja ITT)

	SPROUT	
Punkt końcowy[a]	**Placebo**	**Apremilast**
Liczba zrandomizowanych pacjentów	**N = 82**	**N = 163**
Odpowiedź w zakresie sPGA[b]	11,5%	33,1%
Odpowiedź na poziomie PASI-75[b]	16,1%	45,4%
Odpowiedź na poziomie PASI-50[b]	32,1%	70,5%
Odpowiedź na poziomie PASI-90[b]	4,9%	25,2%
Zmiana procentowa powierzchni ciała dotkniętej zmianami względem wartości początkowej[c]	-21,82 ±5,104	-56,59 ±3,558
Zmiana wskaźnika CDLQI względem wartości początkowej[c, d]	-3,2 ±0,45	-5,1 ±0,31
Liczba pacjentów z początkową wartością wskaźnika CDLQI ≥ 2	**N = 76**	**N = 148**
Odpowiedź w zakresie wskaźnika CDLQI[b]	31,3%	35,4%

BSA = powierzchnia ciała (ang. *body surface area*); CDLQI = Wskaźnika Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia Dzieci (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*); ITT = zgodna z intencją leczenia (ang. *intent to treat*); PASI = wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*); sPGA = statyczna Ogólna Ocena przez Lekarza (ang. *Static Physician Global Assessment*);

[a] Apremilast w dawce 20 lub 30 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo w 16. tygodniu; wartość p < 0,0001 dla odpowiedzi w zakresie wskaźnika sPGA i na poziomie PASI-75, nominalna wartość p < 0,01 dla wszystkich pozostałych punktów końcowych z wyjątkiem odpowiedzi w zakresie wskaźnika CDLQI (nominalna wartość p 0,5616).

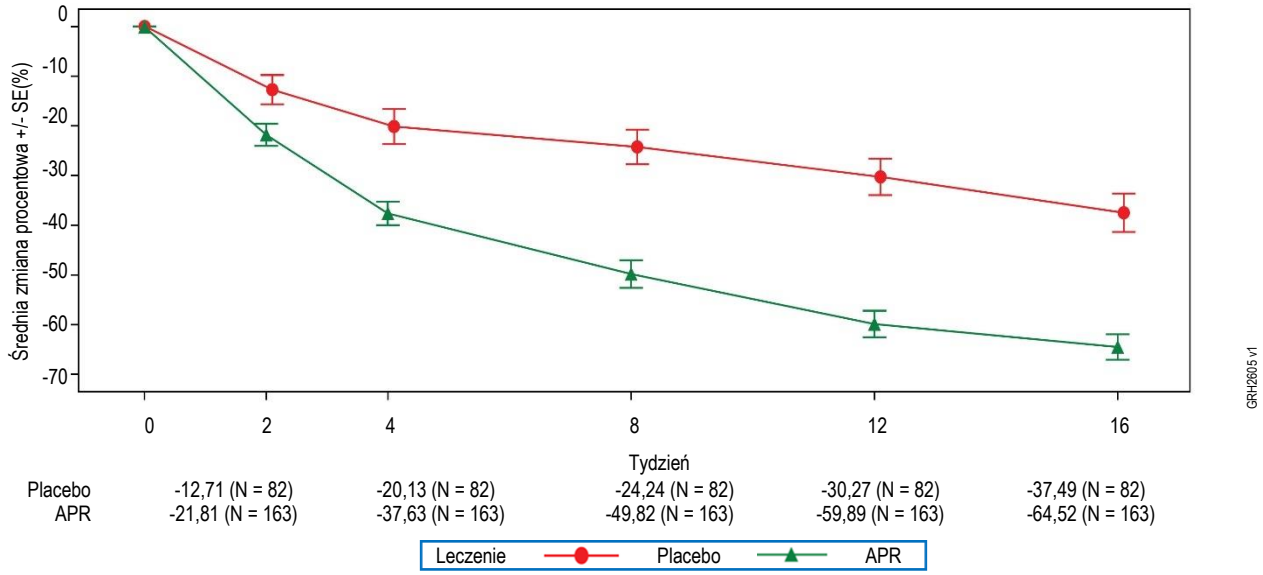
[b] Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź

[c] Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów +/- błąd standardowy

[d] 0 = najlepszy wynik, 30 = najgorszy wynik

Średnią procentową zmianę całkowitego wskaźnika PASI względem wartości początkowej u pacjentów leczonych apremilastem i otrzymujących placebo w fazie kontrolowanej placebo przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2. Zmiana procentowa względem wartości początkowej całkowitego wskaźnika PASI do 16. tygodnia (populacja ITT; MI)



ITT = zgodna z intencją leczenia (ang. *Intent-to-Treat*). MI = wielokrotna imputacja (ang. *Multiple Imputation*)

Wśród pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy otrzymującej apremilast odpowiedź w zakresie wskaźnika sPGA, odpowiedź na poziomie PASI-75 oraz inne punkty końcowe uzyskane w 16. tygodniu zostały utrzymane do tygodnia 52.

Choroba Behçeta

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apremilastu oceniano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (RELIEF) z udziałem pacjentów dorosłych z czynną chorobą Behçeta (BD) z owrzodzeniami w jamie ustnej. Pacjenci byli leczeni wcześniej co najmniej jednym lekiem niebiologicznym na BD w związku z owrzodzeniami w jamie ustnej i byli kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego. Stosowanie leczenia towarzyszącego BD było niedozwolone. Kryteria rozpoznania BD opracowane przez Międzynarodową Grupę Badawczą (ang. *International Study Group*, ISG) spełniała badana populacja ze stwierdzonymi w wywiadzie zmianami skórnymi (98,6%), owrzodzeniem narządów płciowych (90,3%), objawami mięśniowo-szkieletowymi (72,5%), objawami ocznymi (17,4%), objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (9,7%) lub objawami ze strony układu pokarmowego (9,2%), zapaleniem najądrza (2,4%) i zajęciem naczyń (1,4%). Pacjenci z ciężką postacią BD, definiowani jako pacjenci z zajęciem głównego narządu (np. z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub tętniakiem tętnicy płucnej), byli wykluczeni.

Zrandomizowano łącznie 207 pacjentów z BD w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (n = 104) lub placebo (n = 103) przez 12 tygodni (faza kontrolowana placebo), a od 12. do 64. tygodnia wszyscy pacjenci przyjmowali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (faza leczenia substancją czynną). Pacjenci byli w wieku od 19 do 72 lat, a średni wiek wynosił 40 lat. Średni czas trwania BD wynosił 6,84 roku. U wszystkich pacjentów stwierdzono w wywiadzie nawracające owrzodzenia w jamie ustnej z co najmniej dwoma owrzodzeniami w jamie ustnej podczas badań przesiewowych i w momencie randomizacji: średnia liczba owrzodzeń w jamie ustnej w punkcie początkowym w grupach otrzymujących apremilast i placebo wynosiła odpowiednio 4,2 i 3,9.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) dla liczby owrzodzeń w jamie ustnej od punktu początkowego do 12. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały inne wskaźniki dotyczące owrzodzeń w jamie ustnej: wynik oceny bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej w wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS), odsetek pacjentów bez owrzodzeń w jamie ustnej (odpowiedź całkowita), czas do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej oraz odsetek pacjentów, u których doszło do ustąpienia owrzodzeń w jamie

ustnej do 6. tygodnia i u których w dalszym ciągu nie występowały owrzodzenia w jamie ustnej podczas żadnej wizyty przez co najmniej sześć dodatkowych tygodni w trakcie 12-tygodniowej fazy leczenia kontrolowanego placebo. Do innych punktów końcowych należały: wynik oceny aktywności zespołu Behçeta (ang. *Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), wynik według formularza oceny obecnej aktywności BD (ang. *Behçet Disease Current Activity Form*, BDCAF), w tym wskaźnik obecnej aktywności BD (ang. *Behçet Disease Current Activity Index*, BDCAI), wrażenie aktywności choroby w ocenie pacjenta, ogólne wrażenie aktywności choroby w ocenie lekarza i wynik w kwestionariuszu oceny jakości życia w BD (ang. *Behçet Disease Quality of Life Questionnaire*, BD QoL).

Wskaźniki dotyczące owrzodzeń w jamie ustnej

Stosowanie apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę spowodowało istotną poprawę w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej, na co wskazywała wartość AUC dla liczby owrzodzeń w jamie ustnej od punktu początkowego do 12. tygodnia ($p < 0,0001$) w porównaniu z placebo.

Wykazano istotną poprawę w zakresie innych wskaźników dotyczących owrzodzeń w jamie ustnej w 12. tygodniu.

Tabela 8. Odpowiedź kliniczna w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej w 12. tygodniu w badaniu RELIEF (populacja ITT)

Punkt końcowy[a]	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę N = 104
AUC[b] liczby owrzodzeń w jamie ustnej od punktu początkowego do 12. tygodnia (MI)	Średnia LS 222,14	Średnia LS 129,54
Zmiana bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej mierzonego w skali VAS[c] w 12. tygodniu względem wartości początkowej (MMRM)	Średnia LS -18,7	Średnia LS -42,7
Odsetek uczestników, u których doszło do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej (bez owrzodzeń w jamie ustnej) do 6. tygodnia i u których w dalszym ciągu nie występowały owrzodzenia w jamie ustnej podczas żadnej wizyty przez co najmniej sześć dodatkowych tygodni w trakcie 12-tygodniowej fazy leczenia kontrolowanego placebo	4,9%	29,8%
Mediana czasu (w tygodniach) do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej w trakcie fazy leczenia kontrolowanego placebo	8,1 tygodnia	2,1 tygodnia
Odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź całkowita w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej w 12. tygodniu (NRI)	22,3%	52,9%
Odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź częściowa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej[d] w 12. tygodniu (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = zgodna z intencją leczenia (ang. *intent to treat*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); MI = wielokrotna imputacja (ang. *multiple imputation*); MMRM = model efektów mieszanych wielokrotnych pomiarów (ang. *mixed-effects model for repeated measures*); NRI = kwalifikacja do grupy braku odpowiedzi (ang. *non-responder imputation*)

[a] Wartość $p < 0,0001$ dla wszystkich porównań apremilastu i placebo

[b] AUC = pole powierzchni pod krzywą

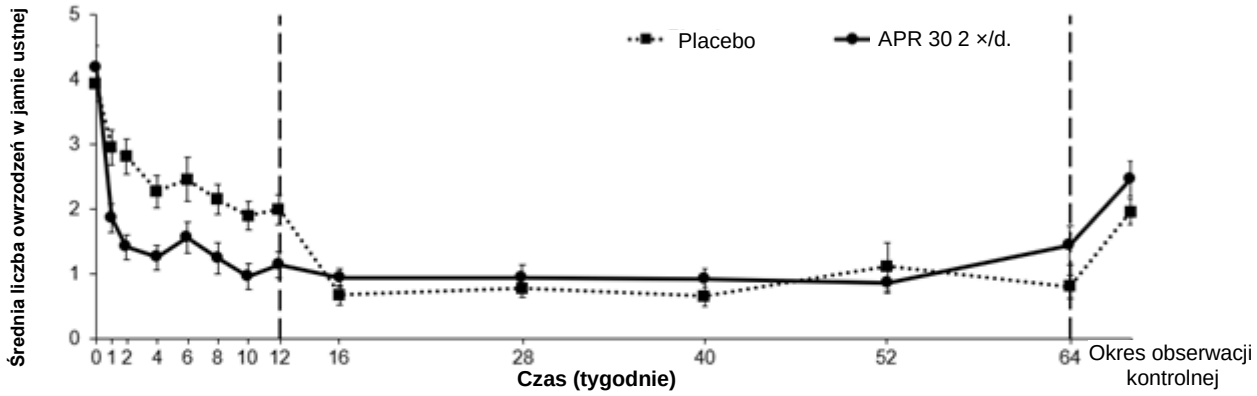
[c] VAS = wizualna skala analogowa; 0 = brak bólu, 100 = najgorszy możliwy ból

[d] Odpowiedź częściowa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej = zmniejszenie liczby owrzodzeń w jamie ustnej o $\geqslant$ 50% od stanu początkowego (analiza eksploracyjna); nominalna wartość $p < 0,0001$

Spośród 104 pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę 75 pacjentów (około 72%) kontynuowało przyjmowanie tego produktu w 64. tygodniu. W grupie leczenia otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę obserwowano istotne zmniejszenie średniej liczby owrzodzeń w jamie ustnej i bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, podczas każdej wizyty już w 1. tygodniu i aż do 12. tygodnia, w odniesieniu do liczby owrzodzeń w jamie ustnej ($p \leq 0,0015$) i bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej ($p \leq 0,0035$). Wśród pacjentów, których w dalszym ciągu leczono apremilastem i którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej i zmniejszenie bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej utrzymywały się do 64. tygodnia (ryciny 3 i 4).

Wśród pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, którzy kontynuowali udział w badaniu, odsetki pacjentów z odpowiedzią całkowitą i odpowiedzią częściową w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej utrzymywały się do 64. tygodnia (odpowiednio 53,3% i 76,0%).

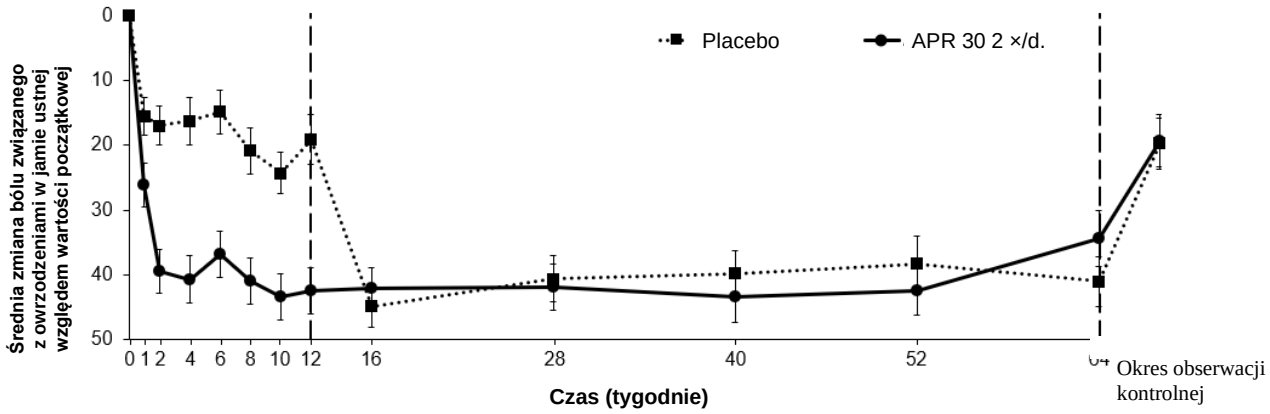
Rycina 3. Średnia liczba owrzodzeń w jamie ustnej w poszczególnych terminach do 64. tygodnia (populacja ITT; DAO)



Tygodnie	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Obserwacja kontrolna
Placebo, n (średnia)	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 2 ×/d., n (średnia)	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)

APR 30 2 ×/d. = apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę; ITT = zgodna z intencją leczenia (ang. *intent to treat*); DAO = analiza danych zaobserwowanych (ang. *data as observed*)
Uwaga: Placebo albo APR 30 mg 2 ×/d. wskazuje grupę leczenia, do której zostali zrandomizowani pacjenci. W 12. tygodniu pacjenci z grupy otrzymującej placebo przeszli do grupy APR 30 2 ×/d.
Termin obserwacji kontrolnej przypadał po upływie czterech tygodni po ukończeniu przez pacjentów 64. tygodnia albo czterech tygodni po przerwaniu leczenia przez pacjentów przed 64. tygodniem.

Rycina 4. Średnia zmiana bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej w wizualnej skali analogowej w poszczególnych terminach do 64. tygodnia względem wartości początkowej (populacja ITT; DAO)



Tygodnie	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Obserwacja kontrolna
Placebo, n (średnia)	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 2 ×/d., n (średnia)	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 2 ×/d. = apremilast dwa razy na dobę; ITT = zgodna z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat*); DAO = analiza danych zaobserwowanych (ang. *data as observed*)
Uwaga: Placebo albo APR 30 mg 2 ×/d. wskazuje grupę leczenia, do której zostali zrandomizowani pacjenci. W 12. tygodniu pacjenci z grupy leczenia otrzymującej placebo przeszli do grupy APR 30 2 ×/d.
Termin obserwacji kontrolnej przypadał po upływie czterech tygodni po ukończeniu przez pacjentów 64. tygodnia albo czterech tygodni po przerwaniu leczenia przez pacjentów przed 64. tygodniem.

<u>Poprawa w zakresie ogólnej aktywności choroby Behçeta</u>

Stosowanie apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę spowodowało istotne zmniejszenie ogólnej aktywności choroby w porównaniu z placebo, na co wskazywała średnia zmiana wyników ocen BSAS

($p < 0,0001$) i BDCAF (BDCAI, wrażenie aktywności choroby w ocenie pacjenta i ogólne wrażenie aktywności choroby w ocenie lekarza; wartości $p \leq 0,0335$ dla wszystkich trzech składowych) w 12. tygodniu względem wartości początkowych.

Wśród pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa (średnia zmiana względem wartości początkowej) wyników ocen BSAS i BDCAF utrzymywała się do 64. tygodnia.

Poprawa jakości życia

Stosowanie apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę powodowało istotnie większą poprawę jakości życia w 12. tygodniu, w porównaniu z placebo, na co wskazywały wyniki oceny według kwestionariusza BD QoL ($p = 0,0003$).

Wśród pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa wyniku oceny według kwestionariusza BD QoL utrzymywała się do 64. tygodnia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań apremilastu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Behçeta i łuszczycowym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Apremilast jest dobrze wchłaniany, z całkowitą biodostępnością po podaniu doustnym na poziomie 73%, z maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}) występującym po czasie t_{max} (mediana) około 2,5 godziny. Farmakokinetyka apremilastu jest liniowa, z zależnym od dawki, proporcjonalnym zwiększaniem ekspozycji ogólnoustrojowej po dawkach w zakresie od 10 do 100 mg na dobę. Akumulacja jest minimalna, jeżeli apremilast podawany jest raz na dobę, i wynosi około 53% u zdrowych osób, a u pacjentów z łuszczycą podczas podawania dwa razy na dobę 68%. Równoczesne podawanie z jedzeniem nie zmienia biodostępności, w związku z czym apremilast można podawać z jedzeniem lub bez.

Dystrybucja

Około 68% apremilastu w ludzkim osoczu jest związana z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji (Vd) wynosi 87 l, co wskazuje na dystrybucję leku poza naczynia.

Metabolizm

Apremilast jest ekstensywnie metabolizowany na drogach zależnych, jak również niezależnych od cytochromu P450, włączając w to utlenianie, hydrolizę i koniugację, co sugeruje, że zahamowanie pojedynczego szlaku eliminacji nie będzie prowadziło do znaczącej interakcji pomiędzy lekami. Metabolizm apremilastu przez utlenienie jest w pierwszej kolejności prowadzony przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP1A2 i CYP2A6. Po podaniu doustnym w krążeniu apremilast jest głównym komponentem. Apremilast podlega ekstensywnemu metabolizmowi, a w moczu i w kale znajduje się odpowiednio tylko 3% i 7% substancji czynnej. Głównym powstającym nieaktywnym metabolitem jest koniugat glukuronidowy *O*-demetylowanego apremilastu (M12). W związku z faktem, że apremilast jest substratem CYP3A4, ekspozycja na apremilast jest obniżona podczas równoczesnego podawania z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4.

W warunkach *in vitro* apremilast nie hamuje ani nie indukuje enzymów z grupy cytochromu P450. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby podawanie apremilastu równocześnie z substratami cytochromów P450 wpływało na klirens i ekspozycję na substancje czynne, które są metabolizowane przez cytochromy P450.

W warunkach *in vitro* apremilast jest substratem i słabym inhibitorem glikoproteiny P (IC_{50} > 50 µM). Nie oczekuje się jednak istotnych interakcji pomiędzy lekami mediowanych przez glikoproteinę P.

W warunkach *in vitro* apremilast ma słaby lub żaden wpływ hamujący (IC_{50} > 10 µM) na transportery anionów organicznych (ang. OAT, *organic anion transporter*) 1 i 3, transporter kationów organicznych (ang. OCT, *organic cation transporter*) 2, polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. OAPT, *organic anion transporting polypeptide*) 1B1 i 1B3 lub białko oporności raka piersi (ang. BRCP, *breast cancer resistance protein*) i nie jest substratem dla tych transporterów. W związku z tym nieprawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji między lekami podczas podawania apremilastu jednocześnie z lekami, które są substratami lub inhibitorami tych transporterów.

Eliminacja

Klirens apremilastu z osocza wynosi średnio około 10 l/h u zdrowych osób, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Po podaniu doustnym znakowanego radioizotopami apremilastu odpowiednio około 58% i 39% radioaktywności wykryto w moczu i kale. Około 3% i 7% radioaktywności odpowiednio w moczu i kale pochodziło od apremilastu.

Osoby w podeszłym wieku

Badania dotyczące apremilastu przeprowadzono u osób młodych oraz osób w podeszłym wieku. Ekspozycja na apremilast w przypadku osób w podeszłym wieku (65 do 85 lat) była o około 13% wyższa według pola pod krzywą oraz o około 6% wyższa według stężenia C_{max} niż u młodszych pacjentów (od 18 do 55 lat). Istnieją tylko ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące farmakokinetyki u osób w wieku powyżej 75 lat. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę apremilastu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, otrzymujących zalecany schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1). Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC i C_{max}) apremilastu u dzieci i młodzieży otrzymujących schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży (20 mg lub 30 mg dwa razy na dobę, w zależności od masy ciała) była podobna do ekspozycji w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg dwa razy na dobę.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma istotnej różnicy w farmakokinetyce apremilastu u pacjentów dorosłych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz dobranymi osobami zdrowymi (N = 8 dla każdej z grup). Wyniki te wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.
W przypadku 8 pacjentów dorosłych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, którzy otrzymali apremilast w pojedynczej dawce 30 mg, wartość AUC oraz C_{max} dla apremilastu wzrosła odpowiednio o 89% oraz 42%. Dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 lub klirens kreatyniny < 30 ml/min).
U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi co

najmniej 50 kg, i do 20 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi od 20 kg do mniej niż 50 kg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę apremilastu oraz jego głównego metabolitu, M12. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie ma dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

Płodność oraz wczesny rozwój embrionalny

W badaniu na samcach myszy dotyczącym płodności apremilast podawany w dawkach doustnych 1, 10, 25 i 50 mg/kg/dobę nie miał wpływu na płodność samców; dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność samców, była wyższa niż 50 mg/kg/dobę, przekraczając 3-krotnie ekspozycję kliniczną.

W łączonym badaniu dotyczącym wpływu na płodność samic myszy oraz toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego z zastosowaniem dawek doustnych 10, 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę obserwowano wydłużenie fazy płodności oraz wydłużony czas krycia po dawce 20 mg/kg/dobę i wyższych; niezależnie od tego, wszystkie samice myszy zostały pokryte, a odsetek zwierząt w ciąży nie uległ zmianie. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność samic, wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa ekspozycji klinicznej.

Rozwój embrionalny i płodowy

W łączonym badaniu dotyczącym wpływu na płodność samic myszy oraz toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego z zastosowaniem dawek doustnych 10, 20, 40 i 80 mg/kg/dobę, całkowita i/lub względna waga serc matek zwiększyła się po dawkach 20, 40 i 80 mg/kg/dobę. Obserwowano zwiększoną liczbę wczesnych resorpcji oraz zmniejszoną liczbę skostniałych stępów przy dawkach 20, 40 i 80 mg/kg/dobę. Zmniejszona waga płodów i opóźnione kostnienie kości potylicznej górnej były obserwowane po dawkach 40 i 80 mg/kg/dobę. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na matkę i rozwój, wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa 1,3 krotnej ekspozycji klinicznej.

W badaniu dotyczącym toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego małp podanie dawek doustnych 20, 50, 200 i 1000 mg/kg/dobę prowadziło do zależnego od dawki wzrostu liczby straconych płodów (poronień) po dawce 50 mg/kg/dobę i wyższych; nie obserwowano wpływu badanego produktu na poronienia po dawce 20 mg/kg/dobę (1,4-krotność ekspozycji klinicznej).

Rozwój pre- i postnatalny

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego apremilast podawany był doustnie ciężarnym samicom myszy w dawkach 10, 80 oraz 300 mg/kg/dobę od 6. dnia od rozpoczęcia ciąży do 20. dnia laktacji. Po dawce 300 mg/kg/dobę obserwowano zmniejszenie masy ciała matek i spowolniony przyrost masy ciała oraz jeden przypadek śmierci zwierzęcia, związanej z trudnościami w czasie porodu. Fizyczne objawy toksyczności dla matki, związanej z porodem, obserwowano również u jednej myszy po dawce 80 mg/kg/dobę i u jednej myszy po dawce 300 mg/kg/dobę. Po dawkach ≥ 80 mg/kg/dobę (≥ 4,0-krotność ekspozycji klinicznej) obserwowano zwiększoną liczbę zgonów w okresie peri- i postnatalnym oraz obniżoną masę ciała osesków w czasie pierwszego tygodnia laktacji. Nie obserwowano związanej z podawaniem apremilastu zmiany czasu trwania ciąży, liczby

ciężarnych myszy pod koniec okresu krycia, liczby myszy, które urodziły potomstwo, ani innego wpływu na rozwój u osesków po 7. dniu w okresie postnatalnym. Prawdopodobnie wpływ na rozwój osesków obserwowany w pierwszym tygodniu okresu postnatalnego był związany z powodowaną przez apremilast toksycznością dla osesków (zmniejszona masa ciała oraz żywotność) i/lub brakiem opieki matczynej (częściej stwierdzano brak mleka w żołądku osesków). Wszystkie efekty rozwojowe obserwowano podczas pierwszego tygodnia okresu postnatalnego; nie zauważono działań związanych z podawaniem apremilastu podczas pozostałego okresu przed i po odstawieniu od piersi matki, włączając w to dojrzewanie seksualne, zachowanie, krycie, płodność i parametry macicy. Dawka, po której nie obserwowano toksyczności dla matki oraz pokolenia F1 wynosiła 10 mg/kg/dobę (1,3-krotność ekspozycji klinicznej).

Badania dotyczące rakotwórczości

Badania dotyczące rakotwórczości u myszy i szczurów wykazały brak rakotwórczości związanej z leczeniem apremilastem.

Badania dotyczące genotoksyczności

Apremilast nie jest genotoksyczny. Apremilast nie indukował mutacji w teście Amesa ani aberracji chromosomowych w hodowanych ludzkich limfocytach obwodowych przy aktywacji metabolicznej i bez niej. Apremilast nie miał działania klastogennego w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy po dawkach do 2000 mg/kg/dobę.

Inne badania

Nie ma dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Monoglicerydy diacetylowane (E472a)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tabletki 20 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172).

Tabletki 30 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw do rozpoczęcia leczenia lekiem Apremilast Accord

Blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium zawierające 27 tabletek powlekanych (4 × 10 mg, 23 × 20 mg)
Blistry z folii PVC/PVDC Aluminium zawierające 27 tabletek powlekanych (4 × 10 mg, 4 × 20 mg, 19 × 30 mg).

Opakowania leku Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane

Blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 14 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56 tabletek powlekanych.
Perforowane blistry z folii PVC/PVDC Aluminium, podzielne na dawki pojedyncze zawierające 14 x1 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56 x1 tabletek powlekanych.

Opakowania leku Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane

Blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium zawierające 14 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56 lub wielopakach po 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

Perforowane blistry z folii PVC/PVDC Aluminium, podzielne na dawki pojedyncze, zawierające 14 x 1 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)

EU/1/24/1796/005

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg film-coated tablets

EU/1/14/1796/006
EU/1/14/1796/007

Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane

EU/1/24/1796/002
EU/1/24/1796/003
EU/1/24/1796/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 2-tygodniowy zestaw do rozpoczęcia leczenia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane
apremilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg lub 20 mg apremilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
Zestaw do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie składające się z 27 tabletek powlekanych do 2-tygodniowego leczenia zawiera:
4 tabletki powlekane 10 mg
23 tabletki powlekane 20 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Tydzień 1
Tydzień 2
Dzień 1 — Dzień 8
Dzień 2 — Dzień 9
Dzień 3 — Dzień 10
Dzień 4 — Dzień 11
Dzień 5 — Dzień 12
Dzień 6 — Dzień 13
Dzień 7 — Dzień 14
Słońce jako symbol dawki porannej
Księżyc jako symbol dawki wieczornej
Dobową dawkę podano na pudełku tekturowym

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1796/xxx

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające 2-tygodniowy zestaw do rozpoczęcia leczenia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane
apremilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 30 mg apremilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
Zestaw do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie składające się z 27 tabletek powlekanych do 2-tygodniowego leczenia zawiera:
4 tabletki powlekane 10 mg
4 tabletki powlekane 20 mg
19 tabletek powlekanych 30 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Tydzień 1
Tydzień 2
Dzień 1 — Dzień 8
Dzień 2 — Dzień 9
Dzień 3 — Dzień 10
Dzień 4 — Dzień 11
Dzień 5 — Dzień 12
Dzień 6 — Dzień 13
Dzień 7 — Dzień 14
Słońce jako symbol dawki porannej
Księżyc jako symbol dawki wieczornej
Dobową dawkę podano na karcie tekturowej

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1796/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (Informacja wydrukowana bezpośrednio na pudełku tekturowym, z zamkniętym wewnątrz blistrem bez nadruku).

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 10 mg tabletki
Apremilast Accord 20 mg tabletki

apremilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (Informacje wydrukowane bezpośrednio na pudełku tekturowym z zamkniętym wewnątrz blistrem bez nadruku)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

apremilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane
apremilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg apremilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/981/006
EU/1/14/981/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Apremilast Accord 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane
apremilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych
56 × 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Apremilast Accord 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (z blue box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane
apremilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Wielopak: 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1796/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Apremilast Accord 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE WIELOPAKÓW bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane
apremilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

56 tabletek powlekanych. Część wielopaku, nieprzeznaczona do sprzedaży osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1796/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Apremilast Accord 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 20 mg tabletki
apremilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Accord 30 mg tabletki
apremilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane
Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane
apremilast

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Apremilast Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Apremilast Accord
3. Jak przyjmować lek Apremilast Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Apremilast Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Apremilast Accord i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Apremilast Accord
Lek Apremilast Accord zawiera substancję czynną „apremilast". Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami fosfodiesterazy 4, a jego działanie może pomóc zmniejszyć stan zapalny.

W jakim celu stosuje się lek Apremilast Accord
Lek Apremilast Accord jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z następującymi schorzeniami:
- **Aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów –** jeżeli pacjent nie może stosować leku innego rodzaju z grupy nazywanej lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) lub jeśli próbował stosować któryś z tych leków, jednak bez wyników
- **Przewlekła łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego –** jeżeli pacjent nie może stosować jednego z niżej podanych sposobów leczenia, lub jeśli próbował stosować jedną z tych terapii, jednak bez wyników:
  - fototerapia – leczenie, w którym fragmenty skóry eksponowane są na światło ultrafioletowe
  - leczenie ogólnoustrojowe – leczenie wpływające na całe ciało, a nie na konkretną jego część; przykładem może być stosowanie leków takich jak cyklosporyna, metotreksat lub psoralen
- **Choroba Behçeta (BD)** – w celu leczenia owrzodzeń w jamie ustnej, które stanowią częsty objaw u osób z tą chorobą.

Lek Apremilast Accord jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg z następującym schorzeniem:
- **Łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego –** jeżeli lekarz ustali, że odpowiednie u pacjenta jest zastosowanie leczenia ogólnoustrojowego, na przykład lekiem Apremilast Accord.

Czym jest łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, której zazwyczaj towarzyszy łuszczyca, zapalna choroba skóry.

Czym jest łuszczyca plackowata

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry, która może powodować powstawanie czerwonych, łuskowatych, grubych, swędzących i bolesnych zmian na skórze; może również powodować zmiany w obrębie owłosionej skóry głowy oraz paznokci.

Czym jest choroba Behçeta

Choroba Behçeta to rzadki rodzaj choroby zapalnej obejmującej wiele części ciała. Najczęstszym objawem są owrzodzenia jamy ustnej.

Jak działa lek Apremilast Accord

Łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczyca i choroba Behçeta są zazwyczaj chorobami trwającymi całe życie, ponieważ nie istnieje jeszcze metoda pozwalająca na wyleczenie. Lek Apremilast Accord działa poprzez zmniejszenie aktywności enzymu nazywanego fosfodiesterazą 4, który jest istotny w procesie zapalenia. Poprzez zmniejszenie aktywności tego enzymu lek Apremilast Accord może pomóc w kontroli stanu zapalnego związanego z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą i chorobą Behçeta, a w efekcie i dzięki temu zmniejszyć oznaki i objawy tych chorób.

U osób dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów podawanie leku Apremilast Accord skutkuje poprawą obrzękniętych i bolesnych stawów oraz może poprawić ogólną sprawność fizyczną pacjenta.

U osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z łuszczycą w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg leczenie lekiem Apremilast Accord prowadzi do zmniejszenia łuszczycowych zmian skórnych oraz innych oznak i objawów choroby.

W przypadku choroby Behçeta stosowanie leku Apremilast Accord u osób dorosłych powoduje zmniejszenie liczby owrzodzeń w jamie ustnej i może spowodować ich całkowite ustąpienie. Może również złagodzić związany z nimi ból.

Wykazano również, że lek Apremilast Accord poprawia jakość życia pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z łuszczycą, pacjentów dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów lub pacjentów dorosłych z chorobą Behçeta. Oznacza to mniejszy wpływ choroby na codzienną aktywność pacjenta, relacje z innymi ludźmi i inne czynniki, niż to było wcześniej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Apremilast Accord

Kiedy nie przyjmować leku Apremilast Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na apremilast lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeżeli kobieta jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Apremilast Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Depresja i myśli samobójcze

Jeżeli u pacjenta występuje nasilająca się depresja z myślami samobójczymi, przed rozpoczęciem stosowania leku Apremilast Accord należy omówić to z lekarzem.

Pacjent lub jego opiekun powinien również niezwłocznie poinformować lekarza o wszelkich zmianach zachowania lub nastroju, odczuwaniu przygnębienia oraz o wszelkich myślach samobójczych, które wystąpiły po przyjęciu leku Apremilast Accord.

Ciężkie choroby nerek

Jeżeli pacjent cierpi na ciężką chorobę nerek, dawka przyjmowana przez niego będzie inna – patrz punkt 3.

W przypadku niedowagi

Jeżeli w trakcie przyjmowania leku Apremilast Accord u pacjenta wystąpi niezamierzony spadek masy ciała, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zaburzenia jelit

Należy powiadomić lekarza o wystąpieniu ciężkiej biegunki, nudności lub wymiotów.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Apremilast Accord nie jest zalecane u dzieci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg, ponieważ lek nie został zbadany w tych grupach wiekowych i wagowych.

Stosowanie leku Apremilast Accord nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w innych wskazaniach, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Lek Apremilast Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty oraz leków ziołowych. Jest to istotne, ponieważ lek Apremilast Accord może wpływać na działanie innych leków. Z drugiej strony, inne leki mogą wpływać na działanie leku Apremilast Accord.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem przyjmowania leku Apremilast Accord, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków:
- ryfampicyna – antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy
- fenytoina, fenobarbital i karbamazepina – leki stosowane w leczeniu drgawek lub padaczki
- dziurawiec – lek ziołowy stosowany w łagodnych stanach lękowych i depresji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Apremilast Accord, jeżeli kobieta jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku Apremilast Accord u kobiet w ciąży. Kobieta nie powinna zajść w ciążę w czasie stosowania tego leku i powinna stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas jego przyjmowania.
Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka ludzkiego. Leku Apremilast Accord nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Apremilast Accord nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Apremilast Accord zawiera laktozę

Lek Apremilast Accord zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Apremilast Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku

- Jeżeli pacjent rozpoczyna przyjmowanie leku Apremilast Accord po raz pierwszy, otrzyma „zestaw do rozpoczęcia leczenia", który zawiera liczbę tabletek wystarczającą na twa tygodnie leczenia.
- „Zestaw do rozpoczęcia leczenia" jest wyraźnie opisany, aby zapewnić, że pacjent przyjmie odpowiednią tabletkę o odpowiedniej godzinie.
- Leczenie zacznie się od mniejszej dawki, która będzie stopniowo zwiększana przez pierwszy tydzień leczenia (okres ustalania dawki).
- „Zestaw do rozpoczęcia leczenia" zawiera również tabletki w zalecanej dawce na kolejny tydzień.
- Po osiągnięciu zalecanej dawki pacjent będzie otrzymywał w przepisanych opakowaniach wyłącznie jedną tabletkę o określonej mocy.
- Pacjent musi przejść przez etap ustalania dawki tylko raz, nawet jeżeli konieczne będzie ponowne rozpoczęcie leczenia.

Dorośli

- Zalecana dawka leku Apremilast Accord dla pacjentów dorosłych po zakończeniu okresu ustalania dawki to 30 mg dwa razy na dobę – jak przedstawiono w tabeli poniżej – jedna dawka 30 mg rano oraz jedna dawka 30 mg wieczorem, mniej więcej co 12 godzin, z pokarmem lub bez. Całkowita dawka dobowa to 60 mg.

Dzień	**Dawka poranna**	**Dawka wieczorna**	**Całkowita dawka dobowa**
Dzień 1	10 mg (różowa)	**Nie przyjmować dawki**	10 mg
Dzień 2	10 mg (różowa)	10 mg (różowa)	20 mg
Dzień 3	10 mg (różowa)	20 mg (brązowa)	30 mg
Dzień 4	20 mg (brązowa)	20 mg (brązowa)	40 mg
Dzień 5	20 mg (brązowa)	30 mg (beżowa)	50 mg
Dzień 6 i kolejne	30 mg (beżowa)	30 mg (beżowa)	60 mg

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

- Dawka leku Apremilast Accord zależy od masy ciała.

Pacjenci o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg: Zalecana dawka leku Apremilast Accord po zakończeniu okresu ustalania dawki to 20 mg dwa razy na dobę, jak przedstawiono w tabeli poniżej –

jedna dawka 20 mg rano oraz jedna dawka 20 mg wieczorem, mniej więcej co 12 godzin z pokarmem lub bez. Całkowita dawka dobowa to 40 mg.

Masa ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg			
Dzień	**Dawka poranna**	**Dawka wieczorna**	**Całkowita dawka dobowa**
Dzień 1	10 mg (różowa)	**Nie przyjmować dawki**	10 mg
Dzień 2	10 mg (różowa)	10 mg (różowa)	20 mg
Dzień 3	10 mg (różowa)	20 mg (brązowa)	30 mg
Dzień 4	20 mg (brązowa)	20 mg (brązowa)	40 mg
Dzień 5	20 mg (brązowa)	20 mg (brązowa)	40 mg
Dzień 6 i kolejne	20 mg (brązowa)	20 mg (brązowa)	40 mg

Pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg: Zalecana dawka leku Apremilast Accord po zakończeniu okresu ustalania dawki to 30 mg dwa razy na dobę (jak w przypadku dawki dla osób dorosłych), jak przedstawiono w tabeli poniżej – jedna dawka 30 mg rano oraz jedna dawka 30 mg wieczorem, mniej więcej co 12 godzin z pokarmem lub bez. Całkowita dawka dobowa to 60 mg.

Masa ciała co najmniej 50 kg			
Dzień	**Dawka poranna**	**Dawka wieczorna**	**Całkowita dawka dobowa**
Dzień 1	10 mg (różowa)	**Nie przyjmować dawki**	10 mg
Dzień 2	10 mg (różowa)	10 mg (różowa)	20 mg
Dzień 3	10 mg (różowa)	20 mg (brązowa)	30 mg
Dzień 4	20 mg (brązowa)	20 mg (brązowa)	40 mg
Dzień 5	20 mg (brązowa)	30 mg (beżowa)	50 mg
Dzień 6 i kolejne	30 mg (beżowa)	30 mg (beżowa)	60 mg

Pacjenci z ciężkimi chorobami nerek
Jeżeli pacjent dorosły ma ciężkie choroby nerek, zalecana dawka leku Apremilast Accord to 30 mg **raz na dobę (dawka poranna)**.

U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka leku Apremilast Accord to 30 mg **raz na dobę (dawka poranna)** w przypadku pacjentów o masie ciała co najmniej 50 kg oraz 20 mg **raz na dobę (dawka poranna)** w przypadku dzieci od 20 kg do mniej niż 50 kg.

Lekarz poinformuje pacjenta, w jaki sposób zwiększać dawkę, przy pierwszym stosowaniu leku Apremilast Accord. Lekarz może doradzić pacjentowi przyjmowanie tylko odpowiedniej dawki porannej podanej w tabeli powyżej (w przypadku osób dorosłych bądź dzieci lub młodzieży) oraz pominięcie dawki wieczornej.

Jak i kiedy przyjmować lek Apremilast Accord

- Lek Apremilast Accord przeznaczony jest do podawania doustnego.
- Tabletki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą.
- Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez.

- Lek Apremilast Accord należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia, jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem.

Jeżeli stan zdrowia pacjenta nie poprawi się po sześciu miesiącach, powinien on skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Apremilast Accord

Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Apremilast Accord, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać z sobą opakowanie i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Apremilast Accord

- Jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Apremilast Accord, powinien przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jest to blisko czasu przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o ustalonej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Apremilast Accord

- Pacjent powinien przyjmować lek Apremilast Accord do momentu, kiedy lekarz zaleci mu zaprzestać leczenia.
- Nie przerywać przyjmowania leku Apremilast Accord bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane – depresja i myśli samobójcze

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o wszelkich zmianach zachowania lub nastroju, odczuwaniu przygnębienia, myślach samobójczych lub zachowaniach samobójczych (występują one niezbyt często).

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)
- biegunka
- nudności
- ból głowy
- zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak przeziębienie, katar, zakażenie zatok

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)
- kaszel
- ból pleców
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- ból brzucha
- utrata apetytu
- częste wypróżnienia
- problemy ze snem (bezsenność)
- niestrawność lub zgaga
- zapalenie i obrzęk przewodów oddechowych w płucach (zapalenie oskrzeli)
- przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)
- depresja

- migrena
- napięciowy ból głowy

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)
- wysypka
- pokrzywka
- utrata wagi
- reakcja alergiczna
- krwawienie w obrębie jelit lub żołądka
- myśli lub zachowania samobójcze

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- ciężka reakcja alergiczna (może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, co może prowadzić do trudności w oddychaniu i przełykaniu)

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej może istnieć większe ryzyko powikłań w postaci ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów. W przypadku nasilenia problemów z jelitami należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Apremilast Accord

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku tekturowym po: EXP / Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli na opakowaniu leku zauważy się jakiekolwiek uszkodzenia lub ślady manipulacji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Apremilast Accord
Substancją czynną leku jest apremilast.
Apremilast Accord 10 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 10 mg apremilastu.
Apremilast Accord 20 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 20 mg apremilastu.
Apremilast Accord 30 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

Pozostałe składniki rdzenia tabletki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, bezwodna krzemionka koloidalna i stearynian magnezu.
- Otoczka tabletki zawiera: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), monoglicerydy diacetylowane (E472a), żelaza tlenek czerwony (E172).
- Tabletki 20 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172).
- Tabletki 30 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Apremilast Accord i co zawiera opakowanie

Apremilast Accord 10 mg tabletka powlekana jest różową, romboidalną, obustronnie wypukłą tabletką powlekaną z napisem „A1” wytłoczonym na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Tabletka ma wymiary około 8 × 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg tabletka powlekana jest brązową, romboidalną, obustronnie wypukłą tabletką powlekaną z napisem „A2” wytłoczonym na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Tabletka ma wymiary około 10 × 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg tabletka powlekana jest beżową, romboidalną, obustronnie wypukłą tabletką powlekaną z napisem „A3” wytłoczonym na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Tabletka ma wymiary około 12 × 6 mm.

Wielkości zestawu do rozpoczęcia leczenia
- Zestawy do rozpoczęcia leczenia mają postać składanych pudełek zawierających:
- 27 tabletek powlekanych: 4 × tabletki 10 mg oraz 23 × tabletki 20 mg
- 27 tabletek powlekanych: 4 tabletki 10 mg, 4 tabletki 20 mg i 19 tabletek 30 mg.

Wielkości opakowań zawierających tabletki Apremilast Accord 20 mg

- Standardowe opakowanie na jeden miesiąc zawiera 56 tabletek powlekanych 20 mg lub 56 × 1 tabletek powlekanych 20 mg w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Wielkości opakowań zawierających tabletki Apremilast Accord 30 mg

- Standardowe opakowanie na jeden miesiąc zawiera 56 tabletek powlekanych 30 mg lub 56 × 1 tabletek powlekanych 30 mg w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.
- Standardowe trzymiesięczne opakowanie zbiorcze zawiera 168 tabletek powlekanych 30 mg (3 opakowania po 56 sztuk).

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

Wytwórca
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95 200 Pabianice
Polska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.