

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Apremilast Accord 10 mg filmom obložene tablete  
Apremilast Accord 20 mg filmom obložene tablete  
Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Apremilast Accord 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg apremilasta.

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 67 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

### Apremilast Accord 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg apremilasta.

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 133 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

### Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

### Apremilast Accord 10 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku romba s utisnutom oznakom „A1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 8 x 5 mm.

### Apremilast Accord 20 mg filmom obložene tablete

Smeđe, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku romba s utisnutom oznakom „A2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 10 x 6 mm.

### Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete

Bež, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku romba s utisnutom oznakom „A3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 12 x 6 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Psorijatični artritis

Lijek Apremilast Accord, primijenjen sam ili u kombinaciji s antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor ili nisu podnosili prethodnu DMARD terapiju (vidjeti dio 5.1).

#### Psorijaza

Lijek Apremilast Accord indiciran je za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih nije bilo odgovora ili im je kontraindicirana ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičasto A svjetlo (PUVA).

#### Behçetova bolest

Lijek Apremilast Accord indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s oralnim ulkusima povezanim s Behçetovom bolešću (BD) koji su kandidati za sistemsku terapiju.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Apremilast Accord trebaju započeti specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze, psorijatičnog artritisa ili Behçetove bolesti.

#### Doziranje

Preporučena doza apremilasta je 30 mg peroralno dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati (ujutro i navečer), bez ograničenja u odnosu na hranu. Potrebna je početna titracija kao što je prikazano u tablici 1. Nakon početne titracije, ponovno titriranje nije potrebno.

**Tablica 1. Raspored titracije doze**

1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan i nadalje	
prije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ako bolesnik propusti dozu, sljedeću dozu treba uzeti što prije. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, ne smije uzeti propuštenu dozu nego uzeti tu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Tijekom pivotalnih ispitivanja najveće poboljšanje opaženo je unutar prva 24 tjedna liječenja PsA i psorijaze (PSOR) i unutar prvih 12 tjedna liječenja Behçetove bolesti. Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijske koristi nakon ovog vremenskog razdoblja, treba ponovno razmotriti liječenje. Bolesnikov odgovor na liječenje treba redovito procjenjivati.

#### Posebne populacije

##### Stariji bolesnici

U ovoj populaciji bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml u minuti, procijenjeno Cockcroft-Gaultovom jednadžbom), dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan. Za početnu titraciju doze u toj skupini, preporučuje se titracija apremilasta samo prema

prijepodnevnom rasporedu navedenom u tablici 1, a poslijepodneвне doze treba preskočiti (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost apremilasta u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Apemilast Accord je za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete treba progutati cijele, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Proljev, mučnina i povraćanje

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su teški proljev, mučnina i povraćanje povezani uz primjenu apremilasta. Većina slučajeva javila se unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U nekim su slučajevima bolesnici bili hospitalizirani. Bolesnici u dobi od 65 godina i više mogu biti pod povećanim rizikom od komplikacija. Ako se u bolesnika pojavi teški proljev, mučnina ili povraćanje, možda bude potrebno prekinuti uzimanje apremilasta.

#### Psihijatrijski poremećaji

Apemilast je povezan s povećanim rizikom od psihijatrijskih poremećaja kao što su nesаница i depresija. Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, uključujući samoubojstvo, zabilježeni su u bolesnika s ili bez depresije u anamnezi (vidjeti dio 4.8). Rizike i koristi započinjanja ili nastavljanja liječenja apremilastom potrebno je pažljivo ocijeniti u bolesnika koji su prijavili prijašnje ili postojeće psihijatrijske simptome ili ako je namijenjeno istodobno liječenje s drugim lijekovima koji bi mogli izazvati psihijatrijske događaje. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svim promjenama u ponašanju ili raspoloženju te o svim suicidalnim idejama. Ako se u bolesnika jave novi ili pogoršaju psihijatrijski simptomi, ili ako se identificira suicidalna ideja ili pokušaj samoubojstva, preporučuje se prekinuti liječenje apremilastom.

#### Teško oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu lijeka Apemilast Accord potrebno je smanjiti na 30 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Pothranjeni bolesnici

Bolesnicima koji su pothranjeni na početku liječenja potrebno je redovito nadzirati tjelesnu težinu. U slučaju neobjašnjenog i klinički značajnog gubitka težine, potrebno je da te bolesnike procijeni liječnik te je potrebno razmotriti i prekid liječenja.

#### Sadržaj laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena s jakim induktorom enzima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), rifampicinom, rezultirala je smanjenjem sistemske izloženosti apremilastu, što za posljedicu može imati gubitak djelotvornosti apremilasta. Stoga se ne preporučuje primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) s apremilastom. Istodobna primjena apremilasta s više doza rifampicina rezultirala je smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) apremilasta za približno 72% i maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) za približno 43%. Izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s jakim induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicin) i za posljedicu može imati smanjeni klinički odgovor.

U kliničkim ispitivanjima apremilast se primjenjivao istodobno s topikalnom terapijom (uključujući kortikosteroide, šampone na bazi katrana kamenog ugljena te pripravke za vlasište sa salicilnom kiselinom) i terapijom ultraljubičastim B zrakama (UVB).

Nije bilo klinički značajne interakcije između ketokonazola i apremilasta. Apremilast se može primjenjivati istodobno s jakim inhibitorom enzima CYP3A4 kao što je ketokonazol.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i metotreksata. Apremilast se može primjenjivati istodobno s metotreksatom.

Nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i norgestimat. Apremilast se može primjenjivati istodobno s oralnim kontraceptivima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Da bi se moglo započeti s liječenjem mora se isključiti trudnoća. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako bi tijekom liječenja spriječile trudnoću.

##### Trudnoća

Podaci o primjeni apremilasta u trudnica su ograničeni.

Apremilast je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Učinci apremilasta na trudnoću uključivali su embriofetalni gubitak u miševa i majmuna, smanjenje fetalne težine te odgođenu osifikaciju u miševa pri dozama višim od trenutno preporučene najviše doze za ljude. Takvi učinci nisu opaženi kada je izloženost u životinja bila 1,3 puta veća od kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Apremilast je nađen u mlijeku ženki miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se apremilast ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče, stoga se apremilast ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja.

##### Plodnost

Nema podataka za plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost u mužjaka miševa pri razini izloženosti 3 puta većoj od kliničke izloženosti, a u ženki pri razini izloženosti 1 puta većoj od kliničke izloženosti. Za podatke o plodnosti u nekliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.3.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Apremilast ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave uz primjenu apremilasta kod PsA i psorijaze jesu poremećaji probavnog sustava, uključujući proljev (15,7%) i mučninu (13,9%). Druge najčešće prijavljene nuspojave uključuju infekcije gornjih dišnih puteva (8,4%), glavobolju (7,9%) i tenzijsku glavobolju (7,2%). Sveukupno, za većinu nuspojava smatra se da su blage ili umjerene težine.

Najčešće nuspojave prijavljene prilikom liječenja Behçetove bolesti apremilastom jesu proljev (41,3%), mučnina (19,2%), glavobolja (14,4%), infekcija gornjih dišnih puteva (11,5%), bol u gornjem dijelu trbuha (8,7%), povraćanje (8,7%) i bol u leđima (7,7%), a uglavnom su blage do umjerene težine.

Gastrointestinalne nuspojave općenito su se javile unutar prva dva tjedna liječenja i obično su se povukle unutar četiri tjedna.

Reakcije preosjetljivosti opažene su manje često (vidjeti dio 4.3).

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene u bolesnika liječenih apremilastom navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti svih nuspojava. Unutar svake klasifikacije organskog sustava i skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojave na lijek određene su na temelju podataka dobivenih u programu kliničkog razvoja apremilasta i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti nuspojava na lijek odnose se na nuspojave koje su prijavljene u skupinama koje su primale apremilast iz tri objedinjena izvora podataka: i) četiri ispitivanja faze III psorijatičnog artritisa (n = 1945), ii) dva ispitivanja faze III psorijaze (n = 1184) i iii) jednog ispitivanja faze III Behçetove bolesti (n = 207). Najveća učestalost za svaku navedenu nuspojavu, neovisno iz kojeg skupa objedinjenih podataka dolazi, prikazana je u tablici 2.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2. Sažeti prikaz nuspojava kod psorijatičnog artritisa (PsA), psorijaze (PSOR) i Behçetove bolesti (BD)**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjih dišnih puteva <sup>a</sup>
	Često	bronhitis nazofaringitis*
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	oslabljen apetit*
Psihijatrijski poremećaji	Često	nesanica depresija
	Manje često	suicidalne ideje i ponašanje
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja <sup>*,a</sup>
	Često	migrena*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
		tenzijska glavobolja*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev*
		mučnina*
	Često	povraćanje*
		dispepsija
		česta pražnjenja crijeva
Manje često	bol u gornjem dijelu abdomena*	
	gastroezofagealna refluksna bolest	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip
		urtikarija
	Nepoznato	angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bol u leđima*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
Pretrage	Manje često	smanjenje tjelesne težine

\*Barem jedna od ovih nuspojava zabilježena je kao ozbiljna

<sup>a</sup> Učestalost „često“ kod PSA-a i PSOR-a

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Psijatrijski poremećaji*

U kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su manje česti slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, dok je izvršeno samoubojstvo zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.4).

##### *Gubitak tjelesne težine*

U kliničkim ispitivanjima redovito je mjerena težina bolesnika. Srednja vrijednost opaženog gubitka tjelesne težine u bolesnika s PsA i psorijazom liječenih apremilastom do 52. tjedna bila je 1,99 kg. U ukupno 14,3% bolesnika koji su primali apremilast opažen je gubitak težine između 5-10%, dok je u 5,7% bolesnika koji su primali apremilast opaženi gubitak težine bio veći od 10%. Nijedan od tih bolesnika nije imao očite kliničke posljedice kao rezultat gubitka tjelesne težine. Ukupno je 0,1% bolesnika liječenih apremilastom prekinulo liječenje zbog nuspojave smanjenja tjelesne težine. Srednja vrijednost zabilježenog gubitka težine u bolesnika s Behçetovom bolešću liječenih apremilastom tijekom 52 tjedna iznosila je 0,52 kg. Kod ukupno 11,8% bolesnika koji su primali apremilast zabilježen je gubitak težine od 5 – 10%, dok je kod 3,8% bolesnika koji su primali apremilast zabilježen gubitak težine veći od 10%. Nijedan od tih bolesnika nije imao kliničke posljedice zbog gubitka težine. Nijedan bolesnik nije prekinuo ispitivanje zbog gubitka težine kao nuspojave.

Molimo da pogledate dodatno upozorenje u dijelu 4.4 za bolesnike koji su pothranjeni na početku liječenja.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeno je da stariji bolesnici u dobi  $\geq 65$  godina mogu biti pod povećanim rizikom od komplikacija poput teškog proljeva, mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.4).

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritismom, psorijazom ili Behçetovom bolesti i oštećenjem funkcije jetre.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa, psorijaze ili Behçetove bolesti, sigurnosni profil opažen u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U kliničkim ispitivanjima sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritismom, psorijazom ili Behçetovom bolesti i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Apremilast je ispitan u zdravih ispitanika pri maksimalnoj ukupnoj dnevnoj dozi od 100 mg (davanj kao 50 mg dvaput na dan) tijekom 4,5 dana bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika zbog pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja. U slučaju predoziranja savjetuje se simptomatska i potporna skrb.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA32

#### Mehanizam djelovanja

Apremilast, peroralni malomolekulski inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), djeluje unutarstanično kako bi modulirao mrežu proupalnih i protuupalnih medijatora. PDE4 je fosfodiesteraza specifična za ciklički adenzin monofosfat (cAMP) i fosfodiesteraza dominantna u upalnim stanicama. Inhibicija PDE4 povećava unutarstanične razine cAMP-a, što zauzvrat, modulacijom ekspresije citokina TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 i drugih upalnih citokina, smanjuje upalni odgovor. Ciklički AMP također modulira razine protuupalnih citokina kao što je IL-10. Ti proupalni i protuupalni medijatori uključeni su u psorijatični artritis i psorijazu.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijatičnim artritismom, apremilast je značajno modulirao ali nije potpuno inhibirao razine plazmatskih proteina IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 i TNF- $\alpha$ . Nakon 40 tjedana liječenja apremilastom, došlo je do smanjenja razina plazmatskih proteina IL-17 i IL-23 te do porasta IL-10. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, apremilast je smanjio debljinu epidermisa psorijatične kože, infiltraciju upalnih stanica i ekspresiju proupalnih gena, uključujući one za inducibilnu sintazu dušikova oksida (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 i IL-8. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s Behçetovom bolešću liječenih apremilastom, postojala je značajna pozitivna korelacija između promjene TNF- $\alpha$  u plazmi i kliničke djelotvornosti, što je mjereno brojem oralnih ulkusa.

Apremilast primijenjen u dozama do 50 mg dvaput na dan nije produljio QT interval u zdravih ispitanika.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Psorijatični artritis

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procijenjene su u 3 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) sličnog dizajna u odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom ( $\geq 3$  otečena zglobova i  $\geq 3$  bolna zglobova) unatoč prethodnom liječenju malomolekulskim ili biološkim DMARD lijekovima. Ukupno 1493 bolesnika randomizirano je i liječeno ili placebom ili apremilastom od 20 mg ili apremilastom od 30 mg davanim peroralno dvaput na dan.

Bolesnici u ovim ispitivanjima imali su dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci. Za uključivanje u ispitivanje PALACE 3, kriterij je bilo i postojanje jedne psorijatične lezije na koži (promjera najmanje 2 cm). Apremilast se primjenjivao kao monoterapija (34,8%) ili u kombinaciji sa stabilnim dozama malomolekulskih DMARD lijekova (65,2%). Bolesnici su primali apremilast u kombinaciji s jednim ili više od sljedećeg: metotreksat (MTX,  $\leq 25$  mg tjedno, 54,5%), sulfasalazin (SSZ,  $\leq 2$  g na dan, 9,0%) i leflunomid (LEF,  $\leq 20$  mg na dan, 7,4%). Istodobno liječenje biološkim DMARD lijekovima, uključujući blokatore TNF-a nije bilo dopušteno. U ta 3 ispitivanja uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući simetrični poliartritis (62,0%), asimetrični oligoartritis (26,9%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (6,2%), mutilirajući artritis (2,7%) i predominantni spondilitis (2,1%). Uključeni su i bolesnici s postojećom entezopatijom (63%) ili postojećim daktilitisom (42%). Ukupno 76,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno samo malomolekulskim DMARD lijekovima, a 22,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno biološkim DMARD lijekovima, uključujući 7,8% onih kojima je prethodna terapija biološkom DMARD terapijom bila neuspješna. Medijan trajanja psorijatičnog artritisa iznosio je 5 godina.

Prema planu ispitivanja, bolesnici u kojih nije nastupilo poboljšanje u broju bolnih i otečenih zglobova za najmanje 20%, smatrani su u 16. tjednu bolesnicima bez odgovora. Bolesnici koji su primali placebo i za koje se smatralo da nisu odgovorili na liječenje, bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 na slijepi način kako bi primali apremilast od 20 mg dvaput na dan ili 30 mg dvaput na dan. U 24. tjednu, svi preostali bolesnici koji su liječeni placebom prebačeni su u skupine koje su primale apremilast od 20 ili 30 mg dvaput na dan. Nakon 52 tjedna liječenja bolesnici su mogli nastaviti s primjenom apremilasta od 20 mg ili 30 mg u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, s ukupnim trajanjem liječenja do 5 godina (260 tjedana).

Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) postigne odgovor 20 u 16. tjednu.

Prema kriterijima za odgovor ACR 20, liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjima u znakovima i simptomima psorijatičnog artritisa u usporedbi s placebom u 16. tjednu. Udio bolesnika s odgovorima ACR 20/50/70 (u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjenim podacima ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) za apremilast od 30 mg dvaput na dan u 16. tjednu prikazani su u tablici 3. Odgovori ACR 20/50/70 održali su se do 24. tjedna.

U objedinjenim ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, stope odgovora ACR 20/50/70 održale su se do 52. tjedna (slika 1).

**Tablica 3. Udio bolesnika s odgovorima ACR u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjenim ispitivanjima u 16. tjednu**

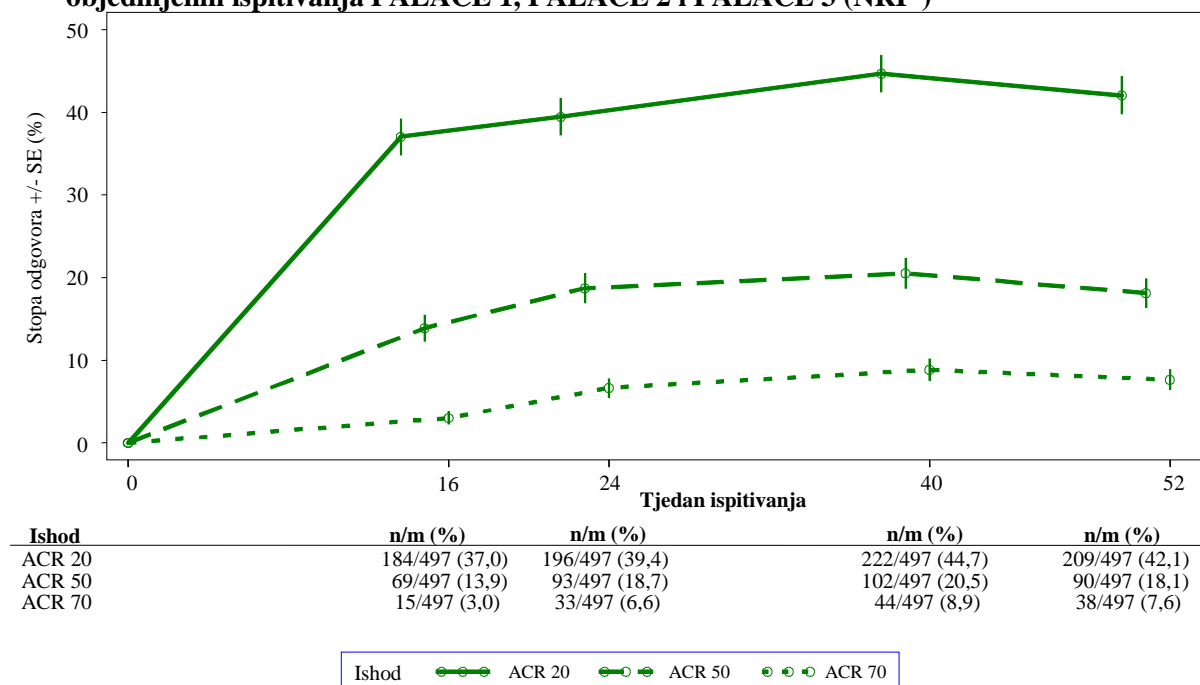
N <sup>a</sup>	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		OBJEDINJENI PODACI	
	Placebo +/- DMARD terapija N = 168	Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 168	Placebo +/- DMARD terapija N = 159	Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 162	Placebo +/- DMARD terapija N = 169	Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 167	Placebo +/- DMARD terapija N = 496	Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 497
ACR 20 <sup>a</sup>								
16. tjedan	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
16. tjedan	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
16. tjedan	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\*p ≤ 0,01 za apremilast naspram placeba

\*\*p ≤ 0,001 za apremilast naspram placeba

<sup>a</sup> N je broj randomiziranih i liječenih bolesnika

**Slika 1. Udio bolesnika koji su postigli odgovore ACR 20/50/70 do 52. tjedna u analizi objedinjenih ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Imputacija bolesnika bez odgovora. Ispitanici koji su prekinuli liječenje prije vremenske točke procjene i oni za koje nije bilo dovoljno podataka da se definitivno odredi status njihovog odgovora u toj vremenskoj točki, ubrojani su među ispitanike bez odgovora.

Od 497 bolesnika koji su na početku ispitivanja randomizirani na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 375 (75%) bolesnika bilo je još uvijek na toj terapiji u 52. tjednu. U tih bolesnika, odgovori ACR 20/50/70 u 52. tjednu bili su 57%, 25% odnosno 11%. Od 497 bolesnika koji su na početku ispitivanja

randomizirani na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 375 (75%) bolesnika uključeno je u dugoročne produžetke ispitivanja, a od njih je 221 bolesnik (59%) bio na toj terapiji još i u 260. tjednu. Odgovori ACR održali su se u dugoročnim otvorenim produžecima ispitivanja do 5 godina.

Odgovori opaženi u skupini liječenoj apremilastom bili su slični u bolesnika koji jesu i onih koji nisu istodobno primali DMARD lijekove, uključujući metotreksat. Bolesnici prethodno liječeni DMARD ili biološkim lijekovima koji su primali apremilast, postigli su veći odgovor ACR 20 u 16. tjednu nego bolesnici koji su primali placebo.

Slični odgovori prema kriterijima ACR opaženi su u bolesnika s različitim podtipovima psorijatičnog artritisa, uključujući distalne interfalangealne zglobove. Broj bolesnika s podtipovima mutilirajućim artritismom i predominantnim spondilitisom bio je premali da bi omogućio jasnu procjenu.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, poboljšanja na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) u 28 zglobova na temelju razine C-reaktivnog proteina (CRP) te poboljšanja u udjelu bolesnika koji su postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za procjenu odgovora u psorijatičnom artritisu (PsARC) bila su veća u skupini koja je primala apremilast u usporedbi s placebom u 16. tjednu (nominalna p-vrijednost  $p \leq 0,0004$  odnosno  $p \leq 0,0017$ ). Ta poboljšanja održala su se do 24. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, rezultat DAS28 (CRP) i odgovor PsARC održali su se do 52. tjedna.

U 16. i 24. tjednu, u bolesnika liječenih apremilastom opažena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakterističnim za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis) i u manifestacijama psorijaze na koži. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, ova poboljšanja održala su se do 52. tjedna.

U otvorenim nastavcima ispitivanja, klinički odgovori za te iste parametre periferne aktivnosti te kožne manifestacije psorijaze održali su se do 5 godina liječenja.

#### Fizičko funkcioniranje i kvaliteta života povezana sa zdravljem

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te u objedinjenim ispitivanjima, u 16. tjednu bolesnici liječeni apremilastom pokazali su statistički značajno poboljšanje fizičkog funkcioniranja, procijenjeno kao promjena pokazatelja invalidnosti u Upitniku za procjenu zdravlja (HAQ-DI) u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s onima koji su primali placebo. Poboljšanje rezultata HAQ-DI održalo se u 24. tjednu.

Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, promjena rezultata HAQ-DI u 52. tjednu u odnosu na početni rezultat iznosila je -0,333 u skupini koja je primala apremilast od 30 mg dvaput na dan u analizi objedinjenih podataka otvorene faze ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, u 16. i 24. tjednu pokazala su se značajna poboljšanja u bolesnika liječenih apremilastom u usporedbi s onima liječenim placebom u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem, mjerenoj kao promjena u odnosu na početne vrijednosti u domeni tjelesnog funkcioniranja (PF) u kratkom upitniku o zdravstvenom stanju, 2. verzija (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36v2), i u rezultatima Funkcionalne procjene terapije kronične bolesti - umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue). Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom, na koju su bili randomizirani na početku ispitivanja, poboljšanje fizičkog funkcioniranja i rezultata za FACIT- umor održalo se do 52. tjedna.

U otvorenim nastavcima ispitivanja, poboljšanje fizičkog funkcioniranja procijenjeno na temelju upitnika HAQ-DI i domene PF upitnika SF-36v2 te rezultata za FACIT-umor održalo se do 5 godina liječenja.

### Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost apremilasta bile su procijenjene u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2), u koja je bilo uključeno ukupno 1257 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koja je zahvaćala  $\geq 10\%$  tjelesne površine (engl. *Body Surface Area*, BSA), s rezultatom za pokazatelje površine i stupnja težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI)  $\geq 12$ , statičkom općom procjenom liječnika (engl. *static Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (umjereno ili teško) i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

Ta su ispitivanja imala sličan dizajn do 32. tjedna. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 na apremilast od 30 mg dvaput na dan ili placebo do 16. tjedna (placebom kontrolirana faza), a od 16. do 32. tjedna svi su bolesnici primali apremilast od 30 mg dvaput na dan (faza održavanja). Za vrijeme faze obustave randomiziranog liječenja (od 32. do 52. tjedna), bolesnici koji su najprije bili randomizirani na apremilast i koji su u rezultatu PASI imali smanjenje od najmanje 75% (PASI-75) (ESTEEM 1) ili smanjenje od 50% u rezultatu PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) bili su ponovno randomizirani u 32. tjednu na placebo ili apremilast od 30 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su prema toj ponovnoj randomizaciji primali placebo, a koji su u usporedbi s početnim vrijednostima u 32. tjednu izgubili odgovor PASI-75 (ESTEEM 1) ili su izgubili 50%-tno poboljšanje u rezultatu PASI (ESTEEM 2), vraćeni su na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan. Bolesnici koji nisu postigli naznačeni PASI odgovor do 32. tjedna ili koji su prvotno bili randomizirani na placebo, ostali su na apremilastu do 52. tjedna. Primjena topikalnih kortikosteroida male potentnosti na licu, pazušnim jamama i preponama, šampona na bazi katrana kamenog ugljena i/ili pripravaka za vlasište sa salicilnom kiselinom bila je dopuštena tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Nadalje, u 32. tjednu, ispitanicima koji nisu postigli odgovor PASI-75 u ispitivanju ESTEEM 1 ili odgovor PASI-50 u ESTEEM 2, bila je dopuštena primjena topikalnih terapija za psorijazu i/ili fototerapija uz terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan.

Nakon 52 tjedna liječenja bolesnici su mogli nastaviti primati apremilast od 30 mg u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2 s ukupnim trajanjem liječenja do 5 godina (260 tjedana).

U oba ispitivanja primarni ishod bio je udio bolesnika koji su postigli PASI-75 u 16. tjednu. Glavni sekundarni ishod bio je udio bolesnika kojima je rezultat sPGA bio 'bez znakova psorijaze' (0) ili gotovo bez znakova (1) u 16. tjednu.

Srednja vrijednost početnog rezultata PASI bila je 19,07 (medijan 16,80), a udio bolesnika s početnim rezultatom sPGA od 3 (umjereno) i 4 (teško) iznosio je 70,0% odnosno 29,8%, uz srednju vrijednost za početnu zahvaćenost tjelesne površine od 25,19% (medijan 21,0%). Približno 30% svih bolesnika prethodno je primilo fototerapiju, a 54% bolesnika prethodno je primilo konvencionalnu sistemsku i/ili biološku terapiju za liječenje psorijaze (uključujući neuspjela liječenja), s tim da je 37% prethodno primalo konvencionalnu sistemsku terapiju, a 30% biološku terapiju. Približno jedna trećina bolesnika nije prethodno primala fototerapiju, konvencionalnu sistemsku ili biološku terapiju. Ukupno 18% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

Udio bolesnika koji su postigli odgovore PASI-50, -75 i -90 te rezultat sPGA 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1) prikazani su ispod u tablici 4. Liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjem umjerene do teške plak psorijaze, kako je pokazao udio bolesnika s odgovorom PASI-75 u 16. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo. U 16. tjednu pokazalo se također kliničko poboljšanje mjereno kao rezultat sPGA, PASI-50 i PASI-90. Osim toga, apremilast je pokazao dobit liječenja u mnogim manifestacijama psorijaze uključujući pruritus, bolest noktiju, zahvaćenost vlasišta i mjere kvalitete života.

**Tablica 4. Klinički odgovor u 16. tjednu u ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg dvaput na dan APR*	Placebo	30 mg dvaput na dan APR*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> bez znakova ili gotovo bez znakova, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Postotak promjene u BSA<sup>e</sup> (%), srednja vrijednost ± SD</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Promjena u pruritusu VAS<sup>f</sup> (mm), srednja vrijednost ± SD</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Promjena u DLQI<sup>g</sup>, srednja vrijednost ± SD</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Promjena u SF-36 MCS<sup>h</sup>, srednja vrijednost ± SD</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 za apremilast naspram placeba, osim za ESTEEM 2 PASI 90 i promjenu u SF-36 MCS gdje je p = 0,0042 odnosno p = 0,0078

<sup>a</sup> FAS = svi ispitanici za analizu

<sup>b</sup> LOCF = prijenos zadnjeg opažanja

<sup>c</sup> PASI = pokazatelj površine i stupnja težine psorijaze

<sup>d</sup> sPGA = statička opća liječnička procjena

<sup>e</sup> BSA = površina tijela

<sup>f</sup> VAS = vizualna analogna ljestvica; 0 = nema svrbeža, 100 = najjači svrbež

<sup>g</sup> DLQI = dermatološki indeks kvalitete života; 0 = bez utjecaja, 30 = osobito jak utjecaj

<sup>h</sup> SF-36 MCS = kratki upitnik o zdravstvenom stanju od 36 čestica kao dio ispitivanja medicinskih ishoda liječenja, mentalno zdravlje

Klinička dobrobit apremilasta dokazana je u više podskupina definiranih prema početnim demografskim podacima i kliničkim karakteristikama bolesti prije liječenja (uključujući trajanje psorijaze i bolesnike s psorijatičnim artritismom u anamnezi). Klinička dobrobit apremilasta dokazana je i bez obzira na prethodnu upotrebu lijekova protiv psorijaze i odgovor na prethodna liječenja psorijaze. Slične stope odgovora opažene su za sve raspone tjelesne težine.

Odgovor na apremilast bio je brz, sa značajno većim poboljšanjima znakova i simptoma psorijaze, uključujući PASI, nelagodu/bol kože i pruritus, u usporedbi s onima koji su primali placebo do 2. tjedna. Općenito, PASI odgovori su postignuti do 16. tjedna i održali su se do 32. tjedna.

U oba ispitivanja, srednja vrijednost postotka poboljšanja u rezultatu PASI u odnosu na početnu vrijednost ostala je stabilna tijekom faze obustave randomiziranog liječenja u bolesnika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5).

**Tablica 5. Postojanost učinka među ispitanicima randomiziranim na APR 30 dvaput na dan u 0. tjednu koji su ponovno randomizirani na APR 30 dvaput na dan od 32. do 52. tjedna**

	Vremenska točka procjene	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-75 u 32. tjednu	Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-50 u 32. tjednu
	16. tjedan	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23

<b>Postotak promjene u rezultatu PASI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) <math>\pm</math> SD<sup>a</sup></b>	32. tjedan	-88 $\pm$ 8,30	-76,7 $\pm$ 13,42
	52. tjedan	-80,5 $\pm$ 12,60	-74,4 $\pm$ 18,91
<b>Promjena u DLQI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) <math>\pm</math> SD<sup>a</sup></b>	16. tjedan	-8,3 $\pm$ 6,26	-7,8 $\pm$ 6,41
	32. tjedan	-8,9 $\pm$ 6,68	-7,7 $\pm$ 5,92
	52. tjedan	-7,8 $\pm$ 5,75	-7,5 $\pm$ 6,27
<b>Udio ispitanika s rezultatom psorijaze vlasništva (ScPGA) 0 ili 1 prema općoj procjeni liječnika, n/N (%)<sup>b</sup></b>	16. tjedan	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. tjedan	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. tjedan	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Uključuje bolesnike koji su ponovno randomizirani na APR 30 dvaput na dan u 32. tjednu, s tim da je u ispitivanom tjednu procijenjena vrijednost prije i poslije početka liječenja.

<sup>b</sup> N se odnosi na ispitanike s umjerenom ili većom psorijazom vlasništva na početku koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na APR 30 dvaput na dan. Ispitanici za koje nije bilo podataka smatrali su se ispitanicima bez odgovora.

U ispitivanju ESTEEM 1, približno 61% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-75, koji su u fazi obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 11,7% imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka odgovora PASI-75 među bolesnicima koji su bili ponovno randomizirani na placebo iznosio je 5,1 tjedan.

U ispitivanju ESTEEM 2, približno 80,3% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-50, koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 24,2% imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka poboljšanja u rezultatu PASI od 50% iz 32. tjedna iznosio je 12,4 tjedna.

Nakon obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu, približno 70% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 1 i 65,6% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 2 vratilo se na odgovore PASI-75 (ESTEEM 1) ili PASI-50 (ESTEEM 2) poslije ponovnog uvođenja terapije apremilastom. Zbog ustroja ispitivanja, trajanje ponovnog liječenja je bilo varijabilno i u rasponu od 2,6 do 22,1 tjedna.

U ispitivanju ESTEEM 1, bolesnicima randomiziranim na apremilast na početku ispitivanja koji nisu postigli odgovor PASI-75 u 32. tjednu bile su dopuštene primjena istodobne topikalne terapije i/ili UVB fototerapija između 32. i 52. tjedna. Od tih bolesnika 12% postiglo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu uz liječenje apremilastom i topikalnom terapijom i/ili fototerapijom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ustanovljena su u 16. tjednu značajna poboljšanja (smanjenja) psorijaze noktiju mjerena kao srednja vrijednost postotka promjene pokazatelja stupnja težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) u odnosu na početnu vrijednost ( $p < 0,0001$  odnosno  $p = 0,0052$ ). Daljnja poboljšanja u psorijazi noktiju opažena su u 32. tjednu u bolesnika kontinuirano liječenih apremilastom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u psorijazi vlasništva koja je bila najmanje umjerenе težine ( $\geq 3$ ), mjereno kao udio bolesnika s psorijazom vlasništva koji su prema Općoj procjeni liječnika (ScPGA) u 16. tjednu postigli rezultat 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1), opažena su u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ( $p < 0,0001$  u oba ispitivanja). Poboljšanja su se obično održala u ispitanika koji su od 32. do 52. tjedna ponovno randomizirani na apremilast (tablica 5).

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u kvaliteti života mjerenoj prema dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) i rezultatima SF-36v2MCS, pokazala su se u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 4). Poboljšanja u DLQI održala su se do 52. tjedna u ispitanika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5). Osim toga, u ispitivanju ESTEEM 1 značajno poboljšanje u rezultatu Upitnika o radnoj ograničenosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) postigli su bolesnici koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Od 832 bolesnika prvotno randomizirana na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 443 (53%) bolesnika uključena su u otvorene nastavke ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2, a od njih je 115 (26%) primalo terapiju još i u 260. tjednu. U bolesnika koji su nastavili primati apremilast u otvorenim nastavcima ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2, poboljšanja u rezultatu PASI, zahvaćenosti površini tijela, svrbežu, zahvaćenosti noktiju i mjerama kvalitete života obično su se održala do 5 godina.

Dugoročna sigurnost primjene apremilasta od 30 mg dvaput na dan u bolesnika s psorijatičnim artritismom i psorijazom procjenjivana je tijekom ukupnog trajanja liječenja od 5 godina. Iskustvo s apremilastom u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja većinom je bilo slično onom u ispitivanjima od 52 tjedna.

### Behçetova bolest

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procjenjivane su u multicentričnom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (RELIEF) u odraslih bolesnika s aktivnom Behçetovom bolešću (BD) s oralnim ulkusima. Oralni ulkusi kod navedenih bolesnika prethodno su liječeni najmanje jednim nebiološkim lijekom za Behçetovu bolest i bili su kandidati za sistemsku terapiju. Istodobna terapija za Behçetovu bolest nije bila dopuštena. Populacija koja se ispitivala ispunjavala je kriterije Međunarodnog odbora za ispitivanja (engl. *International Study Group*, ISG) za Behçetovu bolest s anamnezom kožnih lezija (98,6%), ulceracija genitalija (90,3%), mišićno-koštanih manifestacija (72,5%), očnih manifestacija (17,4%), manifestacija na središnjem živčanom sustavu (9,7%), gastrointestinalnih manifestacija (9,2%), epididimitisa (2,4%) i vaskularne zahvaćenosti (1,4%). Bolesnici s teškim oblikom Behçetove bolesti (BD), definirani kao oni kod kojih su aktivno zahvaćeni glavni organi (npr. meningoencefalitis ili aneurizma plućne arterije) bili su isključeni.

Ukupno 207 bolesnika s Behçetovom bolešću bilo je randomizirano u omjeru 1:1 da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno (n = 104) ili placebo (n = 103) tijekom 12 tjedana (placebom kontrolirana faza), a od 12. do 64. tjedna svi su bolesnici primali apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno (faza aktivnog liječenja). Bolesnici su bili u dobi od 19 do 72 godine s prosječkom dobi od 40 godina. Srednje trajanje Behçetove bolesti iznosilo je 6,84 godine. Svi su bolesnici imali anamnezu rekurentnih oralnih ulkusa s najmanje 2 oralna ulkusa prilikom probira i randomizacije: srednji početni broj ulkusa iznosio je 4,2 u skupini liječenoj apremilastom te 3,9 u skupini koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda bila je površina ispod krivulje (AUC) za broj oralnih ulkusa od početne vrijednosti do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda uključivale su druge mjere oralnih ulkusa: analogno-vizualnu ljestvicu (VAS) za bol u ustima, udio bolesnika bez ulkusa (potpun odgovor), vrijeme do pojave povlačenja oralnih ulkusa i udio bolesnika koji su postigli povlačenje oralnih ulkusa do 6. tjedna te bolesnika koji su bili bez oralnih ulkusa prilikom svakog posjeta tijekom najmanje šest dodatnih tjedana za vrijeme 12-tjedne faze placebom kontroliranog liječenja. Druge mjere ishoda uključivale su rezultat za aktivnosti Behçetove bolesti (engl. *Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), rezultat upitnika o trenutačnoj aktivnosti Behçetove bolesti (engl. *BD Current Activity Form*, BDCAF), uključujući indeks trenutačne aktivnosti Behçetove bolesti (engl. *BD Current Activity Index*, BDCAI), bolesnikov dojam o aktivnosti bolesti, opći dojam kliničkog liječnika o aktivnosti bolesti i upitnik o kvaliteti života za Behçetovu bolest (engl. *BD Quality of Life Questionnaire*, BD QoL).

### Mjerenje oralnih ulkusa

U usporedbi s placebo primjena apremilasta u dozi od 30 mg dvaput dnevno dovela je do značajnog poboljšanja stanja oralnih ulkusa što je pokazao AUC za broj oralnih ulkusa od početne vrijednosti do 12. tjedna ( $p < 0,0001$ ).

Značajna poboljšanja u drugim mjerama za oralne ulkuse pokazana su u 12. tjednu.

**Tablica 6. Klinički odgovor oralnih ulkusa u 12. tjednu u ispitivanju RELIEF (ITT populacija)**

Mjera ishoda <sup>a</sup>	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg dvaput dnevno N = 104
AUC <sup>b</sup> za broj oralnih ulkusa od početne vrijednosti do 12. tjedna (MI)	LS srednja vrijednost 222,14	LS srednja vrijednost 129,54
Promjena u bolovima zbog oralnih ulkusa u odnosu na početnu vrijednost izmjerena s pomoću VAS <sup>c</sup> u 12. tjednu (MMRM)	LS srednja vrijednost -18,7	LS srednja vrijednost -42,7
Udio bolesnika kod kojih su se oralni ulkusi povukli (bili su bez oralnih ulkusa) do 6. tjedna i koji su bili bez oralnih ulkusa prilikom svakog posjeta tijekom najmanje 6 dodatnih tjedana za vrijeme 12-tjedne faze placebo kontroliranog liječenja	4,9%	29,8%
Medijan vremena (u tjednima) do povlačenja oralnih ulkusa tijekom faze placebo kontroliranog liječenja	8,1 tjedan	2,1 tjedan
Udio ispitanika s potpunim odgovorom oralnih ulkusa u 12. tjednu (NRI)	22,3%	52,9%
Udio ispitanika s djelomičnim odgovorom oralnih ulkusa <sup>d</sup> u 12. tjednu (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = namjera liječenja; LS mean = srednja vrijednost dobivena metodom - najmanjih kvadrata; MI = višestruka imputacija; MMRM = model mješovitih efekata za ponovljene mjere; NRI = imputacija bolesnika bez odgovora

<sup>a</sup> p-vrijednost < 0,0001 za sve skupine s apremilastom u odnosu na placebo

<sup>b</sup> AUC = površina ispod krivulje.

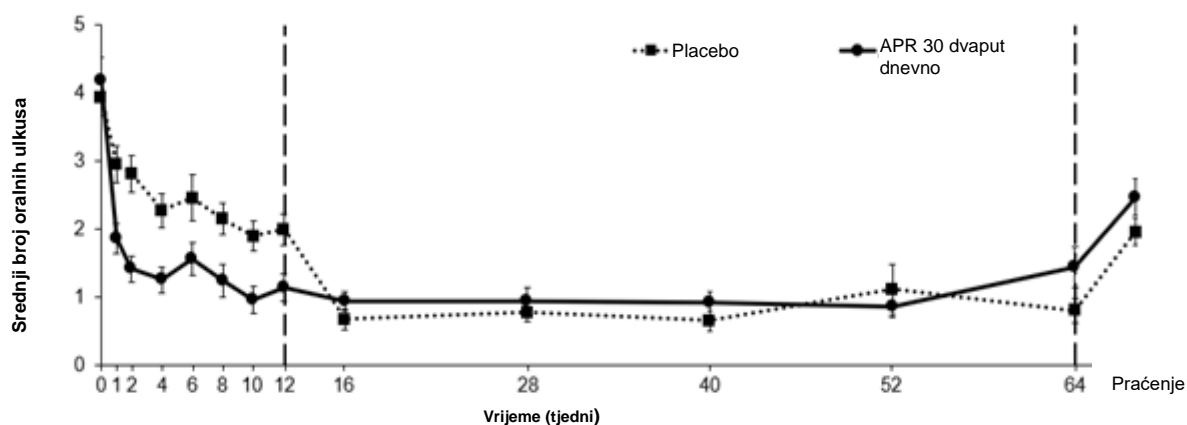
<sup>c</sup> VAS = vizualno-analoga ljestvica; 0 = bez bola, 100 = najgori mogući bol.

<sup>d</sup> Djelomični odgovor oralnih ulkusa = broj oralnih ulkusa smanjen za  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu točku (eksploratorna analiza); nominalna p-vrijednost – < 0,0001

Od 104 bolesnika prvobitno randomizirana da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno, 75 bolesnika (približno 72%) nastavilo je liječenje ovim lijekom do 64. tjedna. U skupini liječenoj apremilastom u dozi od 30 mg dvaput dnevno zabilježeno je značajno smanjenje srednje vrijednosti broja oralnih ulkusa ( $p \leq 0,0015$ ) i bolova izazvanih oralnim ulkusima ( $p \leq 0,0035$ ) u usporedbi s placebo skupinom, prilikom svakog posjeta, najranije od 1. tjedna, do 12. tjedna. Među bolesnicima koji su neprekidno liječeni apremilastom i nisu napustili ispitivanje poboljšanje stanja oralnih ulkusa i smanjenje bolova izazvanih oralnim ulkusima održani su do 64. tjedna (slike 2. i 3.).

Među bolesnicima koji su prvobitno randomizirani da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno koji nisu napustili ispitivanje, udio bolesnika s potpunim i djelomičnim odgovorom oralnih ulkusa održan je do 64. tjedna (53,3% odnosno 76,0%).

**Slika 2. Srednja vrijednost broja oralnih ulkusa po vremenskim točkama do 64. tjedna (ITT populacija; DAO)**



Tjedni	0.	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64.	Praćenje
Placebo, n (srednja vrijednost)	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 dvaput dnevno n (srednja vrijednost)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

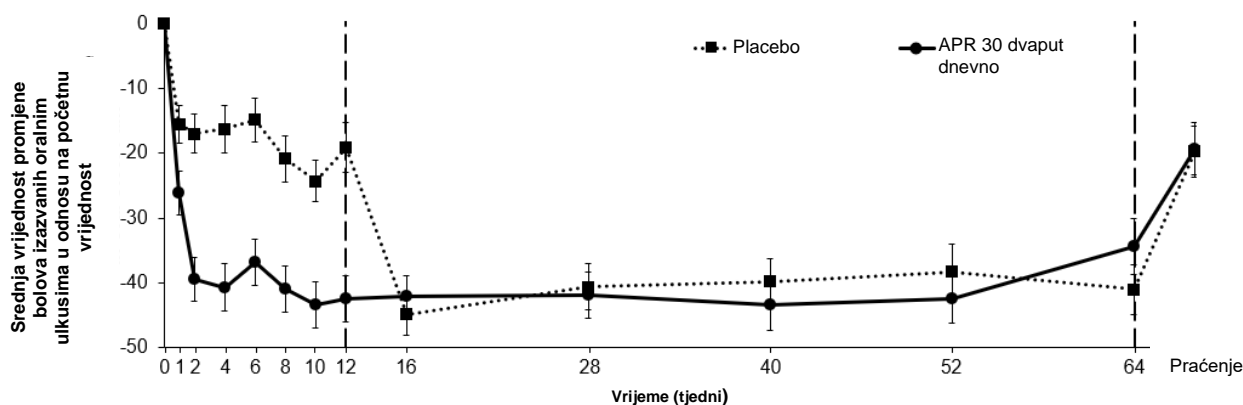
ITT = namjera liječenja; DAO = empirijski podaci.

APR 30 dvaput dnevno = apremilast 30 mg dvaput dnevno.

Napomena: Placebo ili APR 30 mg dvaput dnevno označava terapijsku skupinu u koju su bolesnici randomizirani. Bolesnici u skupini koja je primala placebo prešli su u 12. tjednu u skupinu liječenu s APR 30 dvaput dnevno.

Vremenska točka praćenja bila je četiri tjedna nakon što su bolesnici završili 64. tjedan ili četiri tjedna nakon prekida liječenja prije 64. tjedna.

**Slika 3. Srednja vrijednost promjene bolova izazvanih oralnim ulkusima na vizualno-analognoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost, po vremenskim točkama do 64. tjedna (ITT populacija; DAO)**



Tjedni	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64.	Praćenje
Placebo, n (srednja vrijednost)	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 dvaput dnevno, n (srednja vrijednost)	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 dvaput dnevno = apremilast 30 mg dvaput dnevno; ITT = namjera liječenja; DAO = empirijski podaci

Napomena: Placebo ili APR 30 mg dvaput dnevno označava terapijsku skupinu u koju su bolesnici randomizirani. Bolesnici u skupini koja je primala placebo prešli su u 12. tjednu u skupinu liječenu s APR 30 dvaput dnevno u 12. tjednu.

Vremenska točka praćenja bila je četiri tjedna nakon što su bolesnici završili 64. tjedan ili četiri tjedna nakon prekida liječenja prije 64. tjedna.

## Poboljšanja u ukupnoj aktivnosti Behçetove bolesti

U usporedbi s placebom apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno doveo je do značajnog smanjenja ukupne aktivnosti bolesti, što je dokazano srednjom vrijednosti promjene u 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost za BSAS ( $p < 0,0001$ ) i BDCAF (BDCAI, bolesnikov dojam o aktivnosti bolesti, opći dojam kliničkog liječnika o aktivnosti bolesti;  $p$ -vrijednosti  $\leq 0,0335$  za sve tri komponente).

Među bolesnicima koji su prvobitno randomizirani da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno i koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja (srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost) BSAS-a i BDCAF-a održana su u 64. tjednu.

## Poboljšanja kvalitete života

U usporedbi s placebom apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno doveo je do značajnog poboljšanja kvalitete života (QoL) u 12. tjednu, što je pokazao upitnik o kvaliteti života za Behçetovu bolest ( $p = 0,0003$ ).

Među bolesnicima koji su prvobitno randomizirani da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno, poboljšanje kvalitete života s Behçetovom bolešću održano je u 64. tjednu.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apremilast se dobro apsorbira i nakon peroralne primjene apsolutna bioraspoloživost mu je približno 73%, a vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže za medijan vremena ( $t_{max}$ ) od približno 2,5 sati. Farmakokinetika apremilasta je linearna, s porastom sistemske izloženosti proporcionalnim dozi u rasponu od 10 do 100 mg na dan. Akumulacija je minimalna kada se apremilast primjenjuje jedanput na dan, a kada se primjenjivao dvaput na dan, iznosila je približno 53% u zdravih ispitanika i 68% u bolesnika s psorijazom. Istodobna primjena s hranom ne mijenja bioraspoloživost, stoga se apremilast može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Vežanje apremilasta na proteine u ljudskoj plazmi približno je 68%. Srednji prividni volumen distribucije ( $V_d$ ) iznosi 87 l, što pokazuje ekstravaskularnu distribuciju.

### Biotransformacija

Apremilast se opsežno metabolizira putevima sa i bez posredovanja enzima CYP, uključujući oksidaciju, hidrolizu i konjugaciju, što upućuje na to da nije vjerojatno da će inhibicija jednog puta klirensa prouzročiti izrazitu interakciju lijekova. Oksidacijski metabolizam apremilasta prvenstveno je posredovan CYP3A4, uz manje doprinose od strane CYP1A2 i CYP2A6. Nakon peroralne primjene apremilast je glavna cirkulirajuća komponenta. Apremilast se opsežno metabolizira, s tim da se od primijenjenog osnovnog spoja samo 3% nađe u mokraći, a 7% u stolici. Glavni cirkulirajući neaktivni metabolit je glukunoridni konjugat *O*-demetiliranog apremilasta (M12). Dosljedno činjenici da je apremilast supstrat CYP3A4, izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4.

*In vitro*, apremilast nije inhibitor niti induktor enzima citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da će apremilast primijenjen istodobno sa supstratima enzima CYP utjecati na klirens i izloženost djelatnim tvarima koje metaboliziraju enzimi CYP.

*In vitro*, apremilast je supstrat i slabi inhibitor P-glikoproteina ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), međutim, ne očekuje se da će doći do klinički važnih interakcija lijekova posredovanih putem P-gp-a.

*In vitro*, apremilast ima mali do nikakav inhibitorski učinak ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) na prijenosnik organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporter*, OAT) 1 i OAT3, prijenosnik organskih kationa (engl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 i OATP1B3 ili na protein otpornosti raka dojke na lijekove (BCRP) i nije supstrat tih prijenosnika. Dakle, nisu vjerojatne klinički važne interakcije lijekova kada se apremilast primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika.

### Eliminacija

Klirens apremilasta u plazmi u prosjeku je oko 10 l/h u zdravih ispitanika, s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 9 sati. Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog apremilasta, oko 58% radioaktivnosti nađe se u mokraći i oko 39% u stolici, s oko 3% radioaktivne doze pronađene u obliku apremilasta u mokraći i oko 7% u stolici.

### Stariji bolesnici

Apremilast je ispitivan u mladim i starijih zdravih ispitanika. Izloženost apremilastu viša je oko 13% u AUC-u i oko 6% u vrijednosti  $C_{max}$  u ispitanika starije dobi (od 65 do 85 godina) nego u mladim ispitanika (od 18 do 55 godina). Za ispitanike starije od 75 godina farmakokinetički podaci dobiveni u kliničkim ispitivanjima su ograničeni. U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze.

### Oštećenje funkcije bubrega

U farmakokinetici apremilasta nema značajne razlike između ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i podudarnih zdravih ispitanika ( $N = 8$  u svakoj od tih skupina). Rezultati potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili  $CL_{Cr} < 30$  ml/min). U 8 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima je primijenjena jedna doza od 30 mg apremilasta, vrijednost AUC-a apremilasta povećala se za približno 89%, a  $C_{max}$  za 42%.

### Oštećenje funkcije jetre

Na farmakokinetiku apremilasta i njegova glavnog metabolita M12 ne utječe umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermatološku iritaciju ili fototoksičnost.

### Plodnost i rani embrionalni razvoj

U ispitivanju plodnosti mužjaka miševa, apremilast u peroralnim dozama od 1, 10, 20 i 50 mg/kg na dan nije prouzročio učinke na plodnost mužjaka; razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) na plodnost mužjaka bila je veća od 50 mg/kg na dan (3 puta veća od kliničke izloženosti).

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, produljenje ciklusa estrusa i dulje vrijeme do parenja opaženo je pri dozi od 20 mg/kg na dan i višoj; unatoč tome, svi su se miševi parili i stope skotnosti nisu se promijenile. Razina pri kojoj nije opažen učinak (NOEL) na plodnost ženki bila je 10 mg/kg na dan (1,0 puta veća od kliničke izloženosti).

### Embriofetalni razvoj

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, apsolutne i/ili relativne težine srca majki povećale su se pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Veći broj ranih resorpcija i smanjeni broj osifikacija tarzalnih kostiju opaženi su pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Smanjene fetalne težine i zakašnjela osifikacija supraokcipitalne kosti lubanje opaženi su pri dozama od 40 i 80 mg/kg na dan. Maternalni i razvojni NOEL u miševa bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veće od kliničke izloženosti).

U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u majmuna, peroralne doze od 20, 50, 200 i 1000 mg/kg na dan rezultirale su povećanjem prenatalnog gubitka (pobačaji) povezanim s dozom i to pri dozama od 50 mg/kg na dan i višim; učinak povezan s ispitivanim lijekom nije opažen u prenatalnom gubitku pri dozama od 20 mg/kg na dan (1,4 puta veća od kliničke izloženosti).

#### Prenatalni i postnatalni razvoj

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, apremilast je peroralno primijenjen skotnim ženkama miša u dozama od 10, 80 i 300 mg/kg na dan od 6. dana gestacije do 20. dana laktacije. Smanjenja u težini majke i dobivanje na težini te jedna smrt povezana s teškim okotom mladunčadi bile su opažene pri dozi od 300 mg/kg na dan. Tjelesni znakovi maternalne toksičnosti povezani s okoćivanjem mladunčadi također su opaženi u jedne ženke miša pri svakoj dozi od 80 i 300 mg/kg na dan. Povećana perinatalna i postnatalna smrtnost mladunčadi te smanjena težina mladunčadi u prvom tjednu laktacije opaženi su pri dozi  $\geq 80$  mg/kg na dan ( $\geq 4,0$  puta većoj od kliničke izloženosti). Nije bilo učinaka povezanih s apremilastom na trajanje trudnoće, na broj skotnih ženki miševa na kraju gestacijskog razdoblja, na broj ženki miševa koje su okotile leglo ili na neke druge razvojne učinke u mladunčadi nakon 7. postnatalnog dana. Vjerojatno je da su razvojni učinci opaženi u mladunčadi tijekom prvog tjedna postnatalnog razdoblja bili povezani s toksičnošću izazvanom apremilastom (smanjena težina mladunčadi i sposobnost preživljenja) i/ili nedostatkom maternalne skrbi (veća incidencija nepostojanja mlijeka u želucu mladunčadi). Svi razvojni učinci bili su opaženi u prvim tjednima postnatalnog razdoblja; tijekom preostalih razdoblja prije i poslije odvajanja od majke, uključujući spolno sazrijevanje, parametre ponašanja, parenja, plodnosti i maternice, nisu uočeni učinci povezani s apremilastom. NOEL u miševa za maternalnu toksičnost i F1 naraštaj bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veći od kliničkog AUC-a).

#### Ispitivanja kancerogenosti

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora nisu dala dokaze za kancerogenost povezanu s terapijom apremilastom.

#### Ispitivanja genotoksičnosti

Apremilast nije genotoksičan. Apremilast nije izazvao mutacije u Amesovom testu ili kromosomske aberacije u kulturama ljudskih limfocita periferne krvi u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. Apremilast nije bio klastogen u *in vivo* testu mišjih mikronukleusa pri dozama do 2000 mg/kg na dan.

#### Ostala ispitivanja

Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermalnu iritaciju ili fototoksičnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)  
laktoza hidrat

karmelozanatrij, umrežena (E468)  
magnezijev stearat (E572)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

#### Film-ovojnica

hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
di-acetilirani monogliceridi (E472a)  
željezov oksid, crveni (E172)

Tablete od 20 mg sadrže također žuti željezov oksid (E172).

Tablete od 30 mg sadrže također žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg filmom obložene tablete (pakiranje za započinjanje liječenja)

Blisteri od PVC/PVDC-aluminijske folije koji sadrže 27 filmom obloženih tableta (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete

PVC/PVDC-aluminijski blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta, u pakiranju od 56 tableta ili višestrukim pakiranjima koja sadrže 168 (3 pakiranja od po 56) filmom obloženih tableta.

PVC/PVDC-aluminijski perforirani blister s jediničnim dozama koji sadrži 14 x 1 filmom obloženih tableta, u pakiranju od 56 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1796/001-004

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonski ovitak koji sadrži pakiranje za početna 2 tjedna liječenja

### 1. NAZIV LIJEKA

Apremilast Accord 10 mg filmom obložene tablete  
Apremilast Accord 20 mg filmom obložene tablete  
Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete  
apremilast

### 2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg, 20 mg ili 30 mg apremilasta.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta  
Pakiranje za započinjanje liječenja

Jedno pakiranje od 27 filmom obloženih tableta za početna 2 tjedna liječenja sadrži:  
4 filmom obložene tablete od 10 mg  
4 filmom obložene tablete od 20 mg  
19 filmom obloženih tableta od 30 mg

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

1. tjedan

2. tjedan

1. - 7. dana

8. - 14. dana

*Simbol sunca za jutarnju dozu*

*Simbol mjeseca za večernju dozu*

Za dnevnu dozu pogledajte kartonski ovitak.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1796/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister (podaci otisnuti izravno na kartonski ovitak s blisterom bez teksta unutra)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apremilast Accord 10 mg tablete

Apremilast Accord 20 mg tablete

Apremilast Accord 30 mg tablete

apremilast

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete  
apremilast

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta  
56 filmom obloženih tableta  
56 x 1 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Apremilast Accord 30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA (s plavim okvirom)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete  
apremilast

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od po 56) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1796/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Apremilast Accord 30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKIH PAKIRANJA bez plavog okvira**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete  
apremilast

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

56 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne prodaje se zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1796/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Apremilast Accord 30 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Apremilast Accord 30 mg tablete  
apremilast

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Primjena kroz usta.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Apremilast Accord 10 mg filmom obložene tablete**  
**Apremilast Accord 20 mg filmom obložene tablete**  
**Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete**  
apremilast

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Apremilast Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Apremilast Accord
3. Kako uzimati lijek Apremilast Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Apremilast Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Apremilast Accord i za što se koristi

#### Što je Apremilast Accord

Apremilast Accord sadrži djelatnu tvar apremilast. Pripada skupini lijekova pod nazivom 'inhibitori fosfodiesteraze 4', koji pomažu smanjiti upalu.

#### Za što se Apremilast Accord koristi

Apremilast Accord se koristi za liječenje odraslih sa sljedećim stanjima:

- **aktivni psorijatični artritis** - ako ne možete uzimati drugu vrstu lijekova koja se naziva 'antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti' (DMARD) ili kada ste uzimali neki od tih lijekova ali nije djelovao.
- **umjerena do teška kronična plak psorijaza** - ako ne možete primjenjivati jednu od sljedećih terapija ili kada ste je probali nije djelovala:
  - fototerapija – liječenje pri kojem se određeni dijelovi kože izlažu ultraljubičastom svjetlu
  - sistemska terapija – terapija lijekom koji utječe na cijelo tijelo a ne samo na jedno određeno područje (lokalno), kao što su ciklosporin, metotreksat ili psoralen.
- **Behçetova bolest** – liječenje ranica (ulkusa) u ustima koji su uobičajen problem za osobe s ovom bolešću.

#### Što je psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično popraćena psorijazom, upalnom bolesti kože.

#### Što je plak psorijaza

Psorijaza je upalna bolest kože koja može uzrokovati crvene, ljuskaste, zadebljane, svrbljive, bolne dijelove na koži, a može također zahvatiti vlasište i nokte.

## **Što je Behçetova bolest**

Behçetova bolest rijetka je vrsta upalnog oboljenja koje pogađa mnoge dijelove tijela. Najčešći problem jesu ranice u ustima.

## **Kako Apremilast Accord djeluje**

Psorijatični artritis, psorijaza i Behçetova bolest obično su stanja koja traju cijeli život i za njih zasad nema izlječenja. Apremilast Accord djeluje tako da u tijelu smanjuje aktivnost enzima koji se naziva 'fosfodiesteraza 4', a uključen je u upalni proces. Smanjujući aktivnost tog enzima, Apremilast Accord može pomoći u kontroli upale povezane s psorijatičnim artritisom, psorijazom i Behçetovom bolesti, a time i smanjiti znakove i simptome tih stanja.

U psorijatičnom artritisu, liječenje lijekom Apremilast Accord rezultira poboljšanjem otečenih i bolnih zglobova i može poboljšati opću tjelesnu funkciju.

U psorijazi, liječenje lijekom Apremilast Accord rezultira smanjenjem psorijatičnih plakova na koži te drugih znakova i simptoma bolesti.

U slučaju Behçetove bolesti liječenje lijekom Apremilast Accord smanjuje broj ranica u ustima i može ih potpuno zaustaviti. Također može smanjiti s tim povezane bolove.

Pokazalo se također da Apremilast Accord poboljšava kvalitetu života bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom ili Behçetovom bolesti. To znači da bi utjecaj Vašeg stanja na svakodnevne aktivnosti, odnose s drugima i druge čimbenike trebao biti manji nego prije.

## **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Apremilast Accord**

### **Nemojte uzimati lijek Apremilast Accord**

- ako ste alergični na apremilast ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Apremilast Accord.

### **Depresija i suicidalne misli**

Obavijestite svojeg liječnika prije početka primjene lijeka Apremilast Accord ako patite od depresije koja se pogoršava uz pojavu misli o suicidu.

Vi ili Vaš njegovatelj trebate također odmah obavijestiti Vašeg liječnika o svim promjenama u ponašanju ili raspoloženju, depresivnim osjećanjima i svim suicidalnim mislima koje Vam se mogu javiti nakon uzimanja lijeka Apremilast Accord.

### **Teški problemi s bubrežima**

Ako imate teške tegobe s bubrežima, Vaša doza bit će drugačija – pogledajte dio 3.

### **Ako ste pothranjeni**

Obratite se svojem liječniku dok uzimate lijek Apremilast Accord ako dođe do neželjenog gubitka težine.

### **Problemi s crijevima**

Ako imate teški proljev, mučninu ili povraćanje, morate se obratiti svom liječniku.

### **Djeca i adolescenti**

Lijek Apremilast Accord nije ispitan u djece i adolescenata pa se stoga ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 17 godina.

### **Drugi lijekovi i Apremilast Accord**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se nabavljaju bez recepta i biljne lijekove. To je potrebno zbog toga što Apremilast Accord može utjecati na način na koji djeluju drugi lijekovi. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na to kako Apremilast Accord djeluje.

Osobito je važno da prije nego što uzmete lijek Apremilast Accord, liječnika ili ljekarnika obavijestite ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- rifampicin - antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze
- fenitoin, fenobarbital i karbamazepin - lijekove koji se koriste u liječenju napadaja ili epilepsije
- gospina trava - biljni lijek za liječenje blage anksioznosti i depresije.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Malo je podataka o učincima lijeka Apremilast Accord u trudnoći. Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek i morate koristiti učinkovitu metodu sprječavanja trudnoće za vrijeme liječenja lijekom Apremilast Accord.

Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati lijek Apremilast Accord u razdoblju dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Apremilast Accord ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **Apremilast Accord sadrži laktozu**

Apremilast Accord sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati lijek Apremilast Accord**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko uzeti**

- Kada počnete uzimati lijek Apremilast Accord, dobit ćete pakiranje za početak liječenja koje sadrži sve doze kako je navedeno u tablici ispod.
- Pakiranje za početak liječenja jasno je označeno kako biste bili sigurni da ste u pravo vrijeme uzeli pravu tabletu.
- Vaše liječenje započet će pri nižoj dozi, a zatim će se doza postupno povećavati tijekom prvih 6 dana liječenja.
- Pakiranje za početak liječenja sadrži također dovoljno tableta za još 8 dana pri preporučenoj dozi (od 7. do 14. dana).

- Preporučena doza lijeka Apremilast Accord je 30 mg dvaput na dan nakon završene faze podešavanja doze (titracija) - jedna doza od 30 mg ujutro i jedna doza od 30 mg navečer, u razmaku od približno 12 sati, s hranom ili bez nje.
- Ukupna dnevna doza iznosi 60 mg. Vi ćete tu preporučenu dozu dosegnuti do kraja 6. dana.
- Kada dosegnete preporučenu dozu, dobit ćete u svom propisanom pakiranju samo tablete jačine 30 mg. Kroz ovaj postupak postupnog povećavanja doze prolaziti ćete samo jedanput čak i ako ponovno započnete liječenje.

Dan	Jutarnja doza	Večernja doza	Ukupna dnevna doza
<b>1. dan</b>	10 mg (ružičasta)	<b>Nemojte uzeti dozu</b>	10 mg
<b>2. dan</b>	10 mg (ružičasta)	10 mg (ružičasta)	20 mg
<b>3. dan</b>	10 mg (ružičasta)	20 mg (smeđa)	30 mg
<b>4. dan</b>	20 mg (smeđa)	20 mg (smeđa)	40 mg
<b>5. dan</b>	20 mg (smeđa)	30 mg (bež)	50 mg
<b>Od 6. dana nadalje</b>	30 mg (bež)	30 mg (bež)	60 mg

### Osobe s teškim bubrežnim tegobama

Ako imate teške tegobe s bubrežima, tada je preporučena doza lijeka Apremilast Accord 30 mg **jedanput na dan (jutarnja doza)**. Liječnik će Vam objasniti kako povećavati dozu kada započnete uzimati lijek Apremilast Accord.

### Kako i kada uzimati lijek Apremilast Accord

- Apremilast Accord se uzima kroz usta.
- Tablete progutajte cijele, poželjno s vodom.
- Tablete možete uzimati s hranom ili bez hrane.
- Lijek Apremilast Accord uzmite otprilike u isto vrijeme svaki dan, jednu tabletu ujutro i jednu tabletu navečer.

Ako Vam se stanje nije poboljšalo nakon šest mjeseci liječenja, trebali biste se obratiti svom liječniku.

### Ako uzmete više lijeka Apremilast Accord nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Apremilast Accord nego što ste trebali, obratite se liječniku ili odmah otidite u bolnicu. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka i ovu Uputu.

### Ako ste zaboravili uzeti lijek Apremilast Accord

- Ako propustite uzeti dozu lijeka Apremilast Accord, uzmite je čim se sjetite da je niste uzeli. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Tu sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvije doze kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### Ako prestanete uzimati lijek Apremilast Accord

- Lijek Apremilast Accord morate uzimati sve dok Vam liječnik ne kaže da ga prestanete uzimati.
- Nemojte prestati uzimati lijek Apremilast Accord, a da prije toga niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave – depresija i suicidalne misli**

Odmah obavijestite svojeg liječnika o svim promjenama u ponašanju ili raspoloženju, depresivnim osjećajima, mislima o suicidu ili suicidalnom ponašanju (to spada u manje česte nuspojave).

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- mučnina
- glavobolja
- infekcije gornjih dišnih puteva kao što su prehlada, curenje nosa, infekcija sinusa

**Česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- kašalj
- bol u leđima
- povraćanje
- osjećaj umora
- bol u želucu
- gubitak apetita
- česta pražnjenja crijeva
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- probavne tegobe ili žgaravica
- upala i oticanje bronhija u plućima (bronhitis)
- obična prehlada (nazofaringitis)
- depresija
- migrena
- tenzijska glavobolja

**Manje česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- osip
- koprivnjača (urtikarija)
- gubitak tjelesne težine
- alergijska reakcija
- krvarenje u crijevima ili želucu
- suicidalne ideje ili ponašanje

**Nuspojave nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija (koja može uključivati oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja)

Ako ste u dobi od 65 godina i više, možda ste pod povećanim rizikom od komplikacija poput teškog proljeva, mučnine i povraćanja. Ako problemi s crijevima postanu teški, razgovarajte sa svojim liječnikom.

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Apremilast Accord

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, kartonskom ovitku ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje ili znakove promjene na pakiranju lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Apremilast Accord sadrži

**Djelatna tvar** je apremilast.

Apremilast Accord 10 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg apremilasta.

Apremilast Accord 20 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg apremilasta.

Apremilast Accord 30 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

Drugi sastojci jezgre tablete su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

- Film-ovojnica sadrži hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), di-acetilirane monogliceride (E472a), željezov oksid, crveni (E172).
- Filmom obložena tableta od 20 mg sadrži također željezov oksid, žuti (E172).
- Filmom obložena tableta od 30 mg sadrži također željezov oksid, žuti (E172) i željezov oksid, crni (E172).

### Kako Apremilast Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Apremilast Accord 10 mg filmom obložena tableta ružičasta je bikonveksna, filmom obložena tableta u obliku romba s utisnutom oznakom „A1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmom obložena tableta smeđa je bikonveksna, filmom obložena tableta u obliku romba s utisnutom oznakom „A2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmom obložena tableta bež je bikonveksna, filmom obložena tableta u obliku romba s utisnutom oznakom „A3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 12 x 6 mm.

### Veličine pakiranja

- Pakiranje za početak liječenja je kartonski presaviti ovitak koji sadrži 27 filmom obloženih tableta: 4 tablete x 10 mg, 4 tablete x 20 mg i 19 tableta x 30 mg.
- Standardno pakiranje za mjesec dana liječenja sadrži 56 filmom obloženih tableta x 30 mg ili perforirani blisteri s jediničnim dozama od 56 x 1 filmom obloženih tableta x 30 mg.
- Standardno višestruko pakiranje za tri mjeseca liječenja sadrži 168 filmom obloženih tableta x 30 mg (3 pakiranja po 56 tableta).

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / 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.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.