

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Otezla 10 mg potahované tablety  
Otezla 20 mg potahované tablety  
Otezla 30 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Otezla 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 10 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 57 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

### Otezla 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 20 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 114 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

### Otezla 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 30 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 171 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Otezla 10 mg potahované tablety

Růžová 10 mg potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, délka 8 mm, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „10“ na druhé straně.

### Otezla 20 mg potahované tablety

Hnědá 20 mg potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, délka 10 mm, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

### Otezla 30 mg potahované tablety

Běžová 30 mg potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, délka 12 mm, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „30“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Psoriatická artritida

Přípravek Otezla, samotný nebo v kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD (viz bod 5.1).

#### Psoriáza

Přípravek Otezla je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy (PSOR) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření) nebo je u nich tato terapie kontraindikovaná nebo ji netolerují.

#### Behçetova nemoc

Přípravek Otezla je indikován k léčbě dospělých pacientů s vředy v ústech spojenými s Behçetovou nemocí (BN), u nichž připadá v úvahu systémová léčba.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Otezla má být zahájena odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě psoriázy, psoriatické artritidy nebo Behçetovy nemoci.

#### Dávkování

Doporučená dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denně perorálně, v intervalu přibližně 12 hod (ráno a večer), bez omezení příjmu potravin. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v tabulce 1. Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

**Tabulka 1. Plán titrace dávek**

1. den		2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Jestliže pacient zapomene užít dávku, má si ji vzít co nejdříve. Jestliže se však již blíží čas na další dávku, vynechaná dávka se nemá nahrazovat a má se užít další dávka v plánovaném čase.

V průběhu pivotních studií bylo největší zlepšení zaznamenáno během prvních 24 týdnů léčby v případě PsA a PSOR a během prvních 12 týdnů léčby v případě BN. U pacienta, který po tomto období léčby nevykazuje žádné známky léčebného přínosu, je třeba léčbu přehodnotit. Odpověď pacienta na léčbu musí být pravidelně hodnocena.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti

U této skupiny pacientů není nutná úprava dávkování (viz body 4.8 a 5.2).

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroft-Gaultova vzorce) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. Pro úvodní titraci dávky u této skupiny se doporučuje, aby byl apremilast titrován pouze s využitím dopoledních dávek uvedených v tabulce 1 a aby byly odpolední dávky vynechány (viz bod 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost apremilastu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Otezla je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se polykají vcelku a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Průjem, nauzea a zvracení

Po uvedení přípravku na trh byl v souvislosti s užíváním apremilastu hlášen závažný průjem, nauzea a zvracení. K většině příhod došlo během několika prvních týdnů léčby. V některých případech byli pacienti hospitalizováni. U pacientů ve věku 65 let či více může být vyšší riziko komplikací. Pokud se u pacientů rozvine závažný průjem, nauzea nebo zvracení, může být nutné léčbu apremilastem ukončit.

#### Psychiatrické poruchy

Apremilast je spojen se zvýšeným rizikem psychiatrických poruch, jako je například insomnie a deprese. U pacientů s depresí v anamnéze i bez ní byly po uvedení přípravku na trh pozorovány případy sebevražedných představ a chování, včetně sebevraždy (viz bod 4.8). Rizika a přínosy počínající či pokračující léčby apremilastem je třeba pečlivě zhodnotit, pokud pacienti hlásí předchozí či existující psychiatrické příznaky, nebo se zvažuje souběžná léčba jinými přípravky, u které je pravděpodobné, že dojde k výskytu psychiatrických poruch. Pacienti a poskytovatelé péče musejí být poučeni o tom, aby lékaře předepisujícího přípravek upozornili na jakékoli změny chování či nálady a sebevražedné představy. Pokud se u pacientů objeví nové psychiatrické příznaky či dojde ke zhoršení stávajících, nebo jsou zjištěny sebevražedné představy či dojde k sebevražednému pokusu, doporučuje se léčbu apremilastem ukončit.

#### Závažná porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Otezla na 30 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s podváhou

U pacientů s podváhou je třeba na začátku léčby pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. V případě nevysvětleného a klinicky významného váhového úbytku musí tyto pacienty vyšetřit lékař a je nutné zvážit ukončení léčby.

#### Obsah laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání se silným induktorem enzymu 3A4 (CYP3A4) cytochromu P450 rifampicinem vedlo ke snížení systémové expozice apremilastu, což může způsobit ztrátu účinnosti apremilastu. Proto se nedoporučuje současné užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná). Souběžné podávání apremilastu s opakovanými dávkami rifampicinu vedlo ke snížení plochy pod časovou křivkou plazmatické koncentrace apremilastu (AUC) přibližně o 72 % a ke snížení maximální koncentrace apremilastu v séru ( $C_{max}$ ) o 43 %. Expozice apremilastu se snižuje, pokud je přípravek podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem), což může vést ke snížené klinické odpovědi.

V klinických studiích byl apremilast podáván souběžně s lokální léčbou (včetně kortikosteroidů, černouhelného dehtového šamponu a přípravků s kyselinou salicylovou určených k ošetření vlasové pokožky) a s léčbou UVB světlem.

Neobjevila se žádná klinicky významná interakce mezi ketokonazolem a apremilastem. Apremilast lze podávat souběžně s potentním inhibítorem CYP3A4, jakým je například ketokonazol.

U pacientů s psoriatickou artritidou nedošlo mezi apremilastem a methotrexátem k žádným farmakokinetickým interakcím. Apremilast lze podávat souběžně s methotrexátem.

Mezi apremilastem a perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol a norgestimát nedošlo k žádným farmakokinetickým interakcím. Apremilast lze podávat souběžně s perorální antikoncepcí.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku

Před zahájením léčby je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění po dobu léčby.

##### Těhotenství

Údaje o podávání apremilastu těhotným ženám jsou omezené.

Apremilast je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). U myši a opic byly pozorovány účinky apremilastu na těhotenství, a to včetně ztráty embrya/plodu a snížení hmotnosti plodu, dále opožděnou osifikaci u myši, při dávkách vyšších, než je současná doporučená maximální dávka u člověka. Žádné takové účinky nebyly pozorovány, byla-li expozice u zvířat 1,3krát vyšší než klinická expozice (viz bod 5.3).

##### Kojení

Apremilast byl zjištěn v mléce laktujících myších samic (viz bod 5.3). Není známo, zda se apremilast nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit, proto se podávání apremilastu během kojení nedoporučuje.

##### Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou k dispozici. Při studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu u myších samců při úrovni expozice odpovídající 3násobku klinické expozice a u samic při úrovni expozice odpovídající jednonásobku klinické expozice. Předklinické údaje o fertilitě, viz bod 5.3.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Apremilast nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky apremilastu u PsA a PSOR jsou gastrointestinální poruchy včetně průjmů (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují infekce horních cest dýchacích (8,4 %), bolest hlavy (7,9 %) a tenzní bolest hlavy (7,2 %) a jsou většinou mírné až středně závažné.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pro apremilast u BN jsou průjem (41,3 %), nauzea (19,2 %), bolest hlavy (14,4 %), infekce horních cest dýchacích (11,5 %), bolest břicha (8,7 %), zvracení (8,7 %) a bolest zad (7,7 %) a většinou bývají mírné až středně závažné.

Gastrointestinální nežádoucí účinky se objevily obvykle během prvních 2 týdnů léčby a ustoupily obvykle během 4 týdnů.

Reakce přecitlivělosti jsou pozorovány méně často (viz bod 4.3).

### Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených apremilastem jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů (SOC) a četnosti pro všechny nežádoucí účinky. V rámci každé třídy orgánových systémů a skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky léčivého přípravku byly stanoveny na základě údajů získaných z programu klinického vývoje apremilastu a zkušeností po uvedení přípravku na trh. Uvedené četnosti nežádoucích účinků léčivého přípravku byly hlášeny ve větších čtyř studiích fáze III s apremilastem u PsA (n = 1945) nebo dvou studiích fáze III s apremilastem u psoriázy (n = 1184) a ve studii fáze III u BN (n = 207) (nejvyšší četnost z obou souborů dat je uvedena v tabulce 2).

Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2. Souhrn nežádoucích účinků u psoriatické artritidy (PsA), psoriázy (PSOR) a Behçetovy nemoci (BN)**

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích <sup>a</sup>
	Časté	Bronchitida Nazofaryngitida*
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu*
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie Deprese
	Méně časté	Sebevražedné představy a chování

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy* <sup>a</sup>
	Časté	Migréna*
		Tenzní bolest hlavy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*
		Nauzea*
	Časté	Zvracení*
		Dyspepsie
		Časté vyprazdňování střev
		Bolest v epigastriu*
		Gastroezofageální reflux
Méně časté	Gastrointestinální krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
		Urtikarie
	Není známo	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest zad*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti

\* Nejméně jeden z těchto nežádoucích účinků byl hlášen jako závažný.

<sup>a</sup> Frekvence uváděná u PsA a PSOR jako častá

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Psychiatrické poruchy

V klinických studiích a v rámci zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny neobvyklé případy sebevražedných představ a chování, po uvedení přípravku na trh byla zároveň hlášena dokonaná sebevražda. Pacienti a poskytovatelé péče musejí být poučeni, aby lékaře předepisujícího přípravek upozornili na jakékoli změny chování či nálady a sebevražedné představy (viz bod 4.4).

#### Pokles tělesné hmotnosti

V klinických studiích byla pravidelně zjišťována tělesná hmotnost pacientů. Průměrný váhový úbytek pozorovaný u pacientů s PsA a PSOR léčených apremilastem po dobu až 52 týdnů byl 1,99 kg. Celkem u 14,3 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován váhový úbytek 5 až 10 %, zatímco u 5,7 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován váhový úbytek přesahující 10 %. Žádný z těchto pacientů neměl zjevné klinické následky váhového úbytku. Celkem u 0,1 % pacientů léčených apremilastem byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku snížení tělesné hmotnosti. Průměrný pozorovaný úbytek tělesné hmotnosti u pacientů s BN, kteří byli léčeni apremilastem po dobu 52 týdnů, byl 0,52 kg. Celkem 11,8 % pacientů, kteří dostávali apremilast, zaznamenalo úbytek tělesné hmotnosti 5 až 10 %, zatímco 3,8 % pacientů, kteří dostávali apremilast, zaznamenalo úbytek tělesné hmotnosti větší než 10 %. U žádného z těchto pacientů neměl úbytek tělesné hmotnosti zjevné klinické následky. Žádný z pacientů nemusel účast ve studii ukončit kvůli nežádoucímu účinku úbytku tělesné hmotnosti.

Viz dodatečné upozornění v bodě 4.4 pro pacienty, kteří trpí na začátku léčby podvážou.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

Podle zkušeností po uvedení přípravku na trh může být u starších pacientů ve věku  $\geq 65$  let vyšší riziko komplikací projevujících se závažným průjmem, nauzeou a zvracením (viz bod 4.4).

#### Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost apremilastu u pacientů s PsA, PSOR nebo BN s poruchou funkce jater nebyla hodnocena.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

V klinických studiích PsA, PSOR nebo BN byl u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin pozorován bezpečnostní profil srovnatelný s pacienty s normální funkcí ledvin. Bezpečnost apremilastu u pacientů s PsA, PSOR nebo BN se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin nebyla v klinických studiích hodnocena.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Apremilast byl hodnocen u zdravých subjektů, jimž byla podávána maximální celková denní dávka 100 mg (podávaná jako 50 mg dvakrát denně) po dobu 4,5 dne, aniž by se prokázala dávku limitující toxicita. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. V případě předávkování se doporučují symptomatická a podpůrná léčebná opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA32

#### Mechanismus účinku

Apremilast, perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) s malou molekulou, působí intracelulárně a moduluje síť prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů. PDE4 je PDE specifická pro cyklický adenosin monofosfát (cAMP) a dominantní PDE v zánětlivých buňkách. Inhibice PDE4 zvyšuje intracelulární hladiny cAMP, což omezuje zánětlivou odpověď díky modulaci exprese TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 a jiných zánětlivých cytokinů. Cyklický AMP také moduluje hladiny protizánětlivých cytokinů jako například IL-10. Tyto prozánětlivé a protizánětlivé mediátory byly implikovány u psoriatické artritidy a psoriázy.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích u pacientů s psoriatickou artritidou apremilast významně moduloval, ale ne zcela inhiboval plazmatické hladiny proteinů IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 a TNF- $\alpha$ . Po 40 týdnech léčby apremilastem došlo ke snížení plazmatické hladiny proteinů IL-17 a IL-23 a zvýšení u IL-10. V klinických studiích u pacientů s psoriázou způsobil apremilast zmenšení tloušťky epidermu kůže poškozené lézí, infiltraci zánětlivých buněk a expresi prozánětlivých genů, včetně genů pro inducibilní syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8. V klinických



studiiích s pacienty s Behçetovou nemocí léčenými apremilastem byla zjištěna významná pozitivní souvislost mezi změnou hodnoty TNF-alfa v plazmě a klinickou účinností posuzovanou podle počtu vředů v ústech.

Apremilast podávaný v dávkách až do 50 mg dvakrát denně neměl vliv na délku QT intervalu u zdravých subjektů.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost apremilastu byla hodnocena ve 3 multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) s podobným uspořádáním, do nichž byli zařazeni dospělí pacienti s aktivní PsA ( $\geq 3$  oteklé klouby a  $\geq 3$  bolestivé klouby) i přes předchozí léčbu biologickými DMARDs nebo DMARDs s malou molekulou. Celkem 1493 pacientů bylo randomizováno a léčeno buď placebem, apremilastem 20 mg, nebo apremilastem 30 mg podávanými perorálně dvakrát denně.

Pacientům v těchto studiích byla PsA diagnostikována minimálně před 6 měsíci. Při zařazení do studie PALACE 3 byla navíc vyžadována jedna aktivní psoriatická kožní léze (alespoň 2 cm v průměru). Apremilast byl podáván v monoterapii (34,8 %) nebo v kombinaci se stabilními dávkami DMARDs s malou molekulou (65,2 %). Pacienti dostávali apremilast v kombinaci s jednou látkou nebo několika z těchto látek: methotrexát (MTX,  $\leq 25$  mg/týden, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ,  $\leq 2$  g/den, 9,0 %) a leflunomid (LEF,  $\leq 20$  mg/den, 7,4 %). Souběžná léčba s biologickými DMARD včetně blokátorů TNF nebyla povolena. Tyto tři studie zahrnovaly pacienty se všemi podtypy PsA, včetně symetrické polyartritidy (62,0 %), asymetrické oligoartritidy (26,9 %), artritidy distálního interfalangeálního kloubu (6,2 %), mutilující artritidy (2,7 %) a predominující spondylitidy (2,1 %). Byli zahrnuti pacienti s preexistující entezopatií (63 %) nebo preexistující daktylitidou (42 %). Celkem 76,4 % pacientů bylo dříve léčeno pouze DMARDs s malou molekulou a 22,4 % pacientů bylo dříve léčeno biologickými DMARD, což zahrnuje 7,8 % pacientů, u nichž byla předchozí léčba biologickým DMARD neúspěšná. Medián doby trvání onemocnění PsA byl 5 let.

Podle uspořádání studie byli pacienti, u nichž se počet bolestivých a oteklých kloubů nezlepšil alespoň o 20 % v 16. týdnu, považováni za pacienty nereagující na léčbu. U pacientů užívajících placebo, kteří byli považováni za pacienty nereagující na léčbu, byla provedena opakovaná zaslepená randomizace a v poměru 1:1 byli zařazeni buď do skupiny léčené 20 mg apremilastu dvakrát denně, nebo do skupiny léčené 30 mg dvakrát denně. Ve 24. týdnu přešli všichni zbývající pacienti léčení placebem na léčbu buď 20 mg, nebo 30 mg apremilastu dvakrát denně. Po 52 týdnech léčby mohli pacienti v otevřeném režimu pokračovat v užívání 20 mg nebo 30 mg apremilastu v rámci dlouhodobého prodloužení studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 (20% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology) v 16. týdnu.

Léčba apremilastem vedla ve srovnání s placebem k významnému zlepšení známek a příznaků PsA v 16. týdnu (dle hodnocení parametru odpovědi ACR 20). Podíly pacientů s ACR 20/50/70 (odpovědi ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souhrnné údaje ze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) u apremilastu 30 mg dvakrát denně v 16. týdnu jsou uvedeny v tabulce 3. Odpovědi ACR 20/50/70 přetrvávaly v 24. týdnu.

Mezi pacienty, kteří byli původně randomizováni k léčbě apremilastem 30 mg dvakrát denně, byly četnosti odpovědí ACR 20/50/70 udrženy až do 52. týdne v souboru studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (obrázek 1).

**Tabulka 3. Podíl pacientů s ACR odpověďmi ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v souboru studií v 16. týdnu**

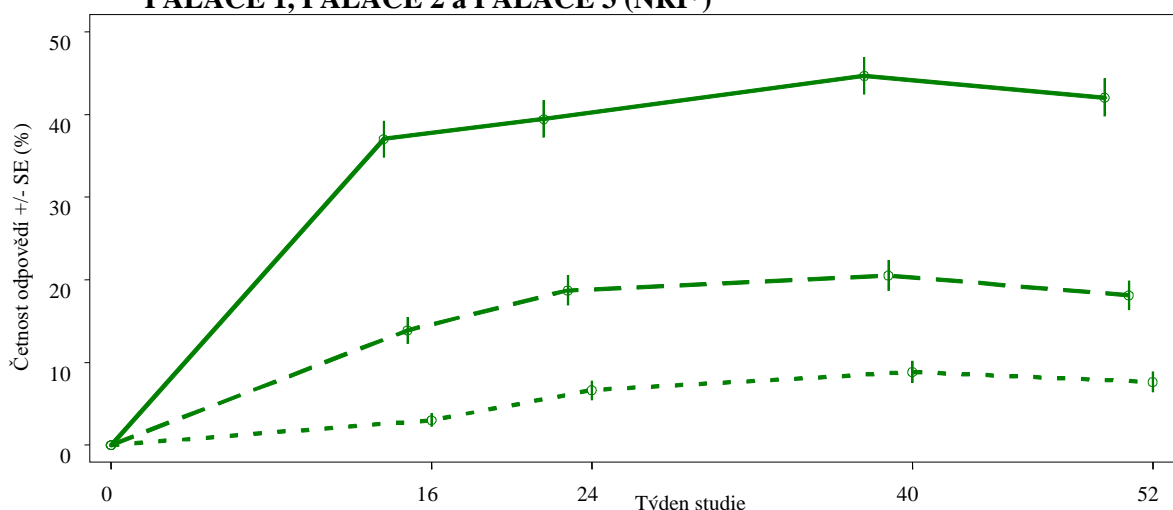
Na	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SOUBOR STUDIÍ	
	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 497
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>16. týden</b>	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
<b>ACR 50</b>								
<b>16. týden</b>	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
<b>ACR 70</b>								
<b>16. týden</b>	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

\* p ≤ 0,01 pro apremilast vs. placebo.

\*\* p ≤ 0,001 pro apremilast vs. placebo.

<sup>a</sup> N je počet randomizovaných a léčených pacientů.

**Obrázek 1 Podíl pacientů s odpovědí ACR 20/50/70 až do 52. týdne v souhrnné analýze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (NRI\*)**



Cílový parametr	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)

Cílový parametr — ACR 20 — ACR 50 — ACR 70

\*NRI: imputace nereagujících subjektů. Za nereagující jsou považovány subjekty, které předčasně ukončily léčbu ještě před daným časovým bodem, a subjekty, u nichž nebyly v daném časovém bodě dostatečné údaje pro jednoznačné vyhodnocení odpovědi.

Ze 497 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně, bylo v 52. týdnů 375 (75 %) pacientů stále v léčbě. Odpovědi ACR 20/50/70 bylo v 52. týdnu dosaženo u 57/25/11 % těchto pacientů. Ze 497 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně vstoupilo 375 (75 %) pacientů do dlouhodobých prodloužených studií a z nich bylo v 260. týdnu 221 pacientů (59 %) stále v léčbě. Odpovědi ACR byly v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích udržovány až 5 let.

Odpovědi pozorované u skupiny léčené apremilastem byly obdobné u pacientů, kteří souběžně užívali a neužívali DMARD, včetně methotrexátu. Pacienti dříve léčení DMARD nebo biologickými léky, kteří užívali apremilast, dosáhli v 16. týdnu častější odpovědi ACR 20 než pacienti užívající placebo.

Obdobné ACR odpovědi byly pozorovány u pacientů s různými podtypy PsA, včetně artritidy distálního interfalangeálního kloubu. Počet pacientů s mutilující artritidou a s podtypy predominující spondylitidy byl příliš malý, aby mohlo být provedeno smysluplné hodnocení.

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. týdnu zaznamenáno významnější zlepšení hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) dle stupnice aktivity onemocnění (DAS) 28 a podílu pacientů dosahujících modifikovaných kritérií léčebné odpovědi PsA (PsARC) u apremilastu oproti placebo (nominální p-hodnota  $\leq 0,0004$  a p-hodnota  $\leq 0,0017$ , v uvedeném pořadí). Tato zlepšení přetrvávala ve 24. týdnu. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byly skóre DAS28 (CRP) a odpověď PsARC udrženy až do 52. týdne.

V 16. a 24. týdnu bylo u pacientů léčených apremilastem pozorováno zlepšení v parametrech periferních znaků aktivity psoriatické artritidy (jako je počet oteklých kloubů, počet bolestivých/citlivých kloubů, daktylitida a entezitida) a v kožních projevech psoriázy. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byla tato zlepšení udržena až do 52. týdne.

Klinické odpovědi byly v otevřené prodloužené studii udržovány na stejné úrovni v parametrech periferní aktivity a v kožních projevech psoriázy až po dobu 5 let léčby.

#### Tělesné funkce a kvalita života související se zdravím

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souboru studií vykazovali pacienti léčení apremilastem v porovnání s placebem v 16. týdnu statisticky významné zlepšení tělesných funkcí hodnocené podle změny oproti výchozímu indexu postižení dle dotazníku pro posuzování zdravotního stavu (HAQ-DI). Zlepšení skóre HAQ-DI bylo udrženo v 24. týdnu.

Ve sdružené analýze otevřené fáze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 byla u pacientů, kteří byli původně randomizováni k léčbě 30 mg apremilastu dvakrát denně, v 52. týdnu změna skóre HAQ-DI oproti výchozí hodnotě -0,333 ve skupině léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně.

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. a 24. týdnu u pacientů léčených apremilastem ve srovnání s placebem zaznamenáno významné zlepšení kvality života související se zdravím měřené podle změny domény tělesných funkcí (PF) oproti výchozímu stavu, které byly hodnoceny pomocí krátkého dotazníku pro posuzování zdravotního stavu, verze 2 (SF-36v2), a změny skóre únavy dle dotazníku pro funkční hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT-f). U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byla zlepšení v parametru tělesných funkcí a skóre FACIT-f udržena až do 52. týdne.

Zlepšení tělesných funkcí, hodnoceno podle HAQ-DI a PF domény SF36v2, a skóre FACIT-f byly v otevřené prodloužené studii udržovány na stejné úrovni po dobu až 5 let léčby.

#### Psoriáza

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie ESTEEM 1 a ESTEEM 2). Tyto studie zahrnovaly celkem 1257 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou na ploše  $\geq 10$  % povrchu těla, se skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti (PASI)  $\geq 12$  a se statickým celkovým hodnocením lékařem (sPGA)  $\geq 3$  (středně těžké nebo těžké), kteří byli kandidáty na léčbu světlem nebo systémovou terapii.

Tyto studie měly podobné uspořádání až do 32. týdne. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně a do skupiny užívající placebo po dobu 16 týdnů (placebem kontrolovaná fáze), v 16.–32. týdnu užívali všichni pacienti 30 mg apremilastu dvakrát denně (udržovací fáze). Během randomizované fáze s vysazením léčby (32. až 52. týden) byli pacienti původně randomizováni do skupiny užívající apremilast, kteří dosáhli alespoň 75% snížení skóre PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) nebo 50% snížení skóre PASI (PASI-50)

(ESTEEM 2), znovu randomizováni v 32. týdnu buď do skupiny užívající placebo, nebo do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo a kteří v 32. týdnu ztratili odpověď PASI-75 (ESTEEM 1) nebo ztratili 50% zlepšení skóre PASI oproti výchozím hodnotám (ESTEEM 2), byli převedeni na léčbu 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří nedosáhli stanovené odpovědi PASI do 32. týdne nebo kteří byli původně randomizováni do skupiny užívající placebo, užívali apremilast až do 52. týdne. Podávání slabých lokálních kortikosteroidů na tváři, v podpaží a tříslech, černouhelných dehtových šamponů a/nebo přípravků s kyselinou salicylovou určených k ošetření vlasové pokožky bylo po celou dobu studií povoleno. Ve 32. týdnu bylo subjektům, které nedosáhly odpovědi PASI-75 ve studii ESTEEM 1 nebo odpovědi PASI-50 ve studii ESTEEM 2, kromě léčby 30 mg apremilastu dvakrát denně navíc povoleno používat lokální léčbu psoriázy a/nebo léčbu světlem.

Po 52 týdnech léčby mohou pacienti v otevřeném režimu pokračovat v užívání 30 mg apremilastu v rámci dlouhodobého prodloužení studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

V obou studiích byl primárním cílovým parametrem účinnosti podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli PASI-75. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli čistého (0) nebo minimálního (1) skóre sPGA.

Průměrné výchozí skóre PASI bylo 19,07 (medián 16,80), podíl pacientů s výchozím skóre sPGA 3 (středně těžké) a 4 (těžké) byl 70,0 %, resp. 29,8 % s průměrnou výchozí plochou povrchu těla 25,19 % (medián 21,0 %). Přibližně 30 % všech pacientů podstoupilo při léčbě psoriázy předchozí léčbu světlem a 54 % podstoupilo předchozí konvenční systémovou terapii a/nebo biologickou léčbu (včetně selhání léčby), přičemž 37 % předchozí konvenční systémovou terapii a 30 % předchozí biologickou léčbu. Přibližně jedna třetina pacientů nepodstoupila předchozí léčbu světlem, konvenční systémovou terapii ani biologickou léčbu. Celkem 18 % pacientů mělo psoriatickou artritidou v anamnéze.

Podíl pacientů dosahujících odpovědi PASI-50, -75 a -90 a čistého (0) nebo minimálního (1) skóre sPGA je uveden v tabulce 4 níže. Léčba apremilastem vedla v porovnání s placebem k významnému zlepšení středně těžké až těžké ložiskové psoriázy, jak bylo prokázáno podílem pacientů s odpovědí PASI-75 v 16. týdnu. V 16. týdnu byla rovněž prokázána klinická zlepšení měřená podle odpovědi sPGA, PASI-50 a PASI-90. Přínos léčby apremilastem byl navíc prokázán na několika projevech psoriázy, včetně pruritu, onemocnění nehtu, postižení vlasové pokožky a měření kvality života.

**Tabulka 4. Klinická odpověď v 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*	Placebo	30 mg dvakrát denně 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> čisté nebo minimální, 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>Procentuální změna BSA<sup>e</sup> (%) průměrná hodnota ± SD</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Změna pruritu VAS<sup>f</sup>(mm), průměrná hodnota ± SD</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Změna v DLQI<sup>g</sup>, průměrná hodnota ± SD</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Změna v SF-36 MCS<sup>h</sup>, průměrná hodnota ± SD</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\*  $p < 0,0001$  pro apremilast vs. placebo, s výjimkou PASI 90 ve studii ESTEEM 2 a změny v SF-36 MCS, kde  $p = 0,0042$ , resp.  $p = 0,0078$ .

<sup>a</sup> FAS = celkový analyzovaný soubor

<sup>b</sup> LOCF = poslední provedené sledování

<sup>c</sup> PASI = skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti

<sup>d</sup> sPGA = statické celkové hodnocení lékaře

<sup>e</sup> BSA = plocha povrchu těla

<sup>f</sup> VAS = vizuální analogová stupnice; 0 = nejlepší, 100 = nejhorší

<sup>g</sup> DLQI = index dermatologické kvality života; 0 = nejlepší, 30 = nejhorší

<sup>h</sup> SF-36 MCS = krátký 36položkový dotazník pro posuzování zdravotního stavu ve studii, souhrn otázek týkajících se duševního zdraví

Klinický přínos apremilastu byl prokázán na několika podskupinách definovaných na základě výchozích demografických údajů a výchozích charakteristik klinického onemocnění (včetně doby trvání psoriázy a pacientů s anamnézou psoriatické artritidy). Klinický přínos apremilastu byl také prokázán bez ohledu na předchozí medikaci k léčbě psoriázy a odpověď na předchozí léčbu psoriázy. Ve všech rozmezích tělesné hmotnosti byly pozorovány obdobné četnosti odpovědí.

Odpověď na apremilast v porovnání s placebem byla do 2. týdne rychlá, s významně většími zlepšeními známek a příznaků psoriázy, včetně PASI, kožních obtíží/bolesti a pruritu. Odpovědi PASI byly zpravidla dosaženy do 16. týdne a byly udrženy až do 32. týdne.

V obou studiích zůstalo průměrné procentuální zlepšení PASI oproti výchozím hodnotám stabilní během randomizované fáze s vysazením léčby u pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem (tabulka 5).

**Tabulka 5. Přetrvávání účinku u subjektů randomizovaných do APR 30 dvakrát denně na počátku studie a znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denně v 32. až 52. týdnu**

	Časový bod	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienti, kteří dosáhli PASI-75 v 32. týdnu	Pacienti, kteří dosáhli PASI-50 v 32. týdnu
<b>Procentní změna PASI oproti výchozí hodnotě, průměrná hodnota (%) ± SD<sup>a</sup></b>	16. týden	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. týden	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. týden	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Změna DLQI oproti výchozí hodnotě, průměrná hodnota (%) ± SD<sup>a</sup></b>	16. týden	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. týden	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. týden	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Podíl subjektů s psoriázou v oblasti vlasové pokožky PGA (ScPGA) 0 nebo 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	16. týden	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. týden	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. týden	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Zahrnuje subjekty znovu randomizované do APR 30 dvakrát denně v 32. týdnu s výchozí hodnotou a následnou hodnotou v hodnoceném týdnu studie.

<sup>b</sup> N vychází ze subjektů se středně těžkou nebo těžší psoriázou v oblasti vlasové pokožky na počátku studie, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do APR 30 dvakrát denně. Subjekty s chybějícími údaji byly považovány za subjekty nereagující na léčbu.

V 52. týdnu studie ESTEEM 1 mělo odpověď PASI-75 přibližně 61 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících alespoň odpovědi

PASI-75, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo v průběhu randomizované fáze s vysazením léčby, jich dosáhlo v 52. týdnu 11,7 % odpovědi PASI-75. Střední doba do ztráty odpovědi PASI-75 mezi pacienty, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, byl 5,1 týdne.

Ve studii ESTEEM 2 mělo v 52. týdnu odpověď PASI-50 přibližně 80,3 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících alespoň odpovědi PASI-50, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, jich dosáhlo v 52. týdnu 24,2 % odpovědi PASI-50. Střední doba do ztráty 50 % zlepšení PASI v 32. týdnu byl 12,4 týdne.

Po randomizovaném vysazení léčby v 32. týdnu přibližně 70 % pacientů ve studii ESTEEM 1 a 65,6 % pacientů ve studii ESTEEM 2 znovu dosáhlo po opětovném zahájení léčby apremilastem odpovědi PASI-75 (ESTEEM 1) nebo PASI-50 (ESTEEM 2). Doba trvání opětovné léčby se kvůli uspořádání studií lišila a pohybovala se v rozmezí od 2,6 do 22,1 týdne.

Ve studii ESTEEM 1 bylo pacientům randomizovaným do skupiny léčené apremilastem na počátku studie, kteří nedosáhli odpovědi PASI-75 v 32. týdnu, povoleno užívat souběžnou lokální léčbu a/nebo léčbu UVB světlem mezi 32. a 52. týdnem. Z těchto pacientů dosáhlo 12 % odpovědi PASI-75 v 52. týdnu u léčby apremilastem v kombinaci s lokální léčbou a/nebo léčbou světlem.

Ve studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla v 16. týdnu pozorována významná zlepšení (zmírnění) psoriázy nehtu, měřená průměrnou procentní změnou v indexu závažnosti psoriázy nehtu (NAPSI) oproti výchozí hodnotě u pacientů léčených apremilastem v porovnání s pacienty užívajícími placebo ( $p < 0,0001$  a  $p = 0,0052$ , v uvedeném pořadí). Další zlepšení psoriázy nehtů byla pozorována v 32. týdnu u pacientů nepřetržitě léčených apremilastem.

V 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem oproti pacientům užívajícím placebo ( $p < 0,0001$  v obou studiích) pozorována významná zlepšení psoriázy v oblasti vlasové pokožky s minimálně středně těžkou závažností ( $\geq 3$ ), měřená dle podílu pacientů dosahujících čistého (0) nebo minimálního (1) celkového hodnocení psoriázy v oblasti vlasové pokožky lékařem (ScPGA). Zlepšení byla zpravidla udržena u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem až do 52. týdne (tabulka 5).

Ve studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem v porovnání s pacienty užívajícími placebo prokázána významná zlepšení v kvalitě života, měřená dle dermatologického indexu kvality života (DLQI) a SF-36v2MCS (tabulka 4). Zlepšení v DLQI byla udržena až do 52. týdne u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem (tabulka 5). Ve studii ESTEEM 1 bylo navíc u pacientů léčených apremilastem v porovnání s placebem dosaženo významného zlepšení indexu v dotazníku pro posuzování pracovního omezení (WLQ-25).

Z 832 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně vstoupilo 443 pacientů (53 %) do dlouhodobých prodloužených studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 a z nich bylo v 260. týdnu 115 pacientů (26 %) stále v léčení. U pacientů, kteří zůstali léčení apremilastem v dlouhodobých prodloužených studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2, byla zlepšení v skóre PASI, postižené BSA, svědění, onemocnění nehtů a v parametrech kvality života všeobecně udržována až 5 let.

Dlouhodobá bezpečnost pacientů s psoriatickou artritidou a psoriázou léčených 30 mg apremilastu byla hodnocena při celkovém trvání léčby až 5 let. Dlouhodobé zkušenosti z otevřených prodloužených studií léčby apremilastem byly všeobecně srovnatelné se studii trvajících 52 týdnů.

#### Behçetova nemoc

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii (RELIEF) fáze 3 u dospělých pacientů s aktivní Behçetovou nemocí (BN) s vředy v ústech. Pacienti v minulosti podstoupili léčbu vředů v ústech alespoň jedním nebiologickým

přípravkem na léčbu BN a připadala u nich v úvahu systémová léčba. Souběžná léčba BN nebyla povolena. Hodnocená populace splňovala kritéria Mezinárodní studijní skupiny (*International Study Group, ISG*) pro BN s anamnézou kožních lézí (98,6 %), vředů na genitálu (90,3 %), muskuloskeletálních projevů (72,5 %), očních projevů (17,4 %), zasažení centrálního nervového systému (9,7 %), gastrointestinálních projevů (9,2 %), epididymitidy (2,4 %) a vaskulárního postižení (1,4 %). Pacienti s těžkou BD, definovaní jako pacienti s aktivním postižením hlavních orgánů (např. meningoencefalitida nebo aneurysma plicní tepny), byli vyloučeni.

V poměru 1:1 bylo randomizováno celkem 207 pacientů s BN k podávání buď apremilastu 30 mg dvakrát denně (n = 104), nebo placebo (n = 103), a to po dobu 12 týdnů (placebem kontrolovaná fáze) a od 12. do 64. týdne (fáze účinné léčby) dostávali všichni pacienti apremilast 30 mg dvakrát denně. Věk pacientů se pohyboval od 19 do 72 let, s průměrným věkem 40 let. Průměrná doba onemocnění BN byla 6,84 let. Všichni pacienti měli v anamnéze opakovaně se vyskytující vředy v ústech, přičemž při screeningu a randomizaci měli v ústech nejméně 2 vředy. Průměrný počet vředů v ústech ve výchozím stavu byl 4,2 ve skupině s apremilastem a 3,9 ve skupině s placebem.

Hlavním cílovým parametrem byla plocha pod křivkou (AUC) pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne. Vedlejší cílové parametry zahrnovaly další měřené parametry vředů v ústech: bolestivost vředů v ústech podle vizuální analogové stupnice (VAS), podíl pacientů bez vředů v ústech (úplná odpověď na léčbu), doba do nástupu zotavení vředů v ústech, podíl pacientů se zotavením vředů v ústech do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech na všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12týdenní fáze léčby kontrolované placebem. Mezi další cílové parametry patřilo skóre aktivity Behçetova syndromu (BSAS), aktuální forma aktivity BN (BDCAF), včetně skóre indexu aktuální aktivity BN (BDCAI), vnímání aktivity nemoci pacientem, celkové vnímání aktivity nemoci lékařem a dotazník kvality života s BN (BD QoL).

#### Měření vředů v ústech

Podávání apremilastu 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k významnému zlepšení vředů v ústech, jak ukazuje parametr AUC pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne ( $p < 0,0001$ ).

Ve 12. týdnů bylo prokázáno významné zlepšení dalších měřených parametrů vředů v ústech.

**Tabulka 6. Klinická odpověď u vředů v ústech ve 12. týdnů ve studii RELIEF (populace ITT)**

<b>Cílový parametr<sup>a</sup></b>	<b>Placebo n = 103</b>	<b>Apremilast 30 mg dvakrát denně n = 104</b>
AUC <sup>b</sup> pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne (MI)	Střední hodnota podle MNČ 222,14	Střední hodnota podle MNČ 129,54
Změna bolestivosti vředů v ústech měřená pomocí VAS <sup>c</sup> od výchozího stavu do 12. týdne (MMRM)	Střední hodnota podle MNČ -18,7	Střední hodnota podle MNČ -42,7
Podíl pacientů se zotavením vředů v ústech (bez vředů v ústech) do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech na všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12 týdnů fáze léčby kontrolované placebem	4,9 %	29,8 %
Medián doby (v týdnech) do zotavení vředů v ústech během fáze léčby kontrolované placebem	8,1 týdnů	2,1 týdnů
Podíl pacientů s úplnou odpovědí vředů v ústech na léčbu ve 12. týdnů (NRI)	22,3 %	52,9 %

Cílový parametr <sup>a</sup>	Placebo n = 103	Apremilast 30 mg dvakrát denně n = 104
Podíl pacientů s částečnou odpovědí vředů v ústech na léčbu <sup>d</sup> ve 12. týdnu (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; MNC = metoda nejmenších čtverců; MI = vícenásobná imputace; MMRM = analýza opakovaných měření modelováním smíšených efektů; NRI = imputace pacientů bez odpovědi na léčbu.

<sup>a</sup> Hodnota  $p < 0,0001$  pro všechna porovnání apremilastu a placeba.

<sup>b</sup> AUC = plocha pod křivkou.

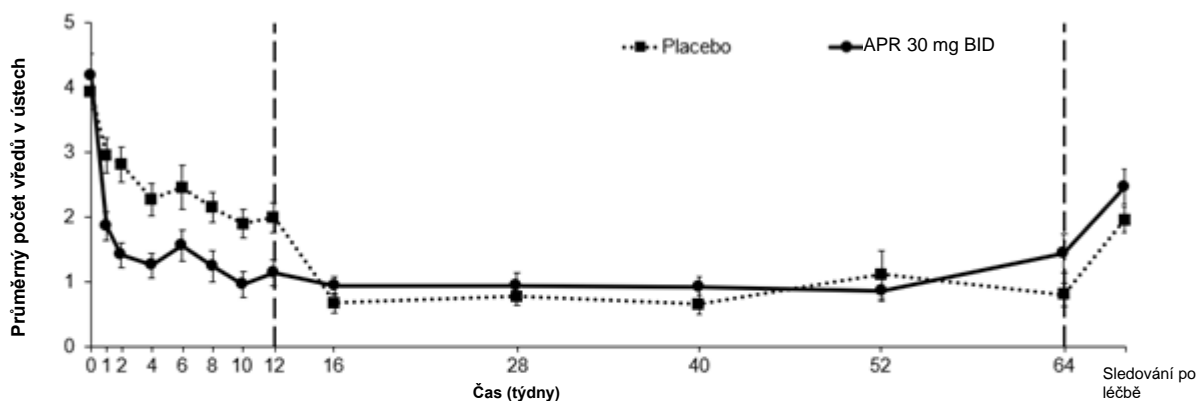
<sup>c</sup> VAS = vizuální analogová stupnice; 0 = žádná bolest, 100 = nejhorší možná bolest.

<sup>d</sup> Částečná odpověď vředů v ústech na léčbu = snížení počtu vředů v ústech o  $\geq 50$  % po výchozím stavu (explorativní analýza); nominální hodnota  $p < 0,0001$ .

Ze 104 pacientů původně randomizovaných do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně pokračovalo v přidělené léčbě až do 64. týdne celkem 75 pacientů (přibližně 72 %). Významné snížení průměrného počtu vředů v ústech a bolestivosti vředů v ústech oproti placebové skupině bylo zaznamenáno ve skupině užívající apremilast 30 mg dvakrát denně na každé návštěvě už od 1. týdne a trvalo až do 12. týdne pro počet vředů v ústech ( $p \leq 0,0015$ ) a pro bolestivost vředů v ústech ( $p \leq 0,0035$ ). U pacientů, kteří zůstali ve studii a nepřetržitě užívali apremilast, přetrvávalo snížení počtu vředů v ústech a jejich bolestivosti až do 64. týdne (obrázky 2 a 3).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, byl zachován podíl pacientů s úplnou odpovědí (53,3 %) a s částečnou odpovědí vředů v ústech (76,0 %) až do 64. týdne.

**Obrázek 2. Průměrný počet vředů v ústech v jednotlivých časových bodech do 64. týdne (populace ITT; DAO)**



Týdny	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Sledování po léčbě
Placebo, n (průměr)	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 mg BID, n (průměr)	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 = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; DAO = pozorovaná data.

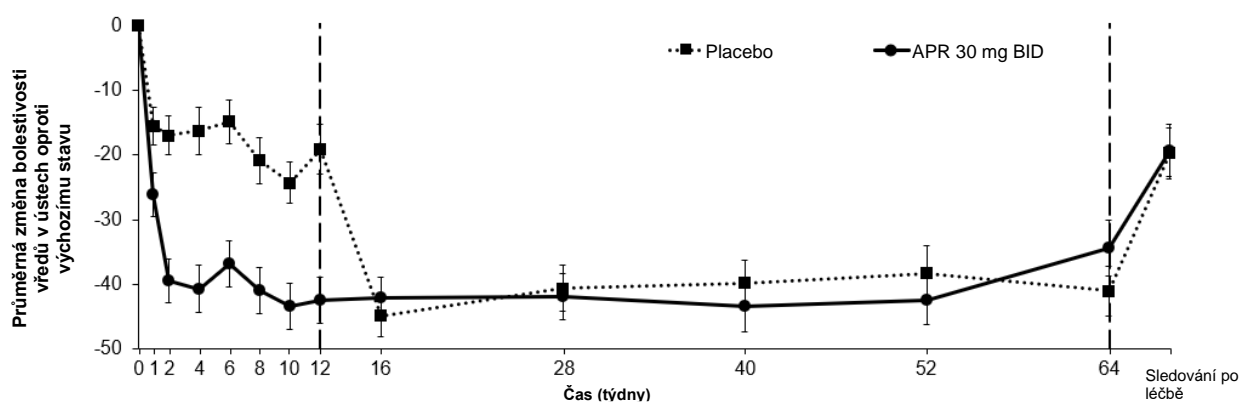
APR 30 mg BID = apremilast 30 mg dvakrát denně.

Poznámka: Placebo nebo APR 30 mg BID označuje léčebnou skupinu, do níž byli pacienti randomizováni. Pacienti v placebové skupině byli ve 12. týdnu převedeni na APR 30 mg BID.

Časový bod sledování po léčbě byl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.



**Obrázek 3. Průměrná změna bolestivosti vředů v ústech na vizuální analogové stupnici v jednotlivých časových bodech od výchozího stavu do 64. týdne (populace ITT; DAO)**



Týdny	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Sledování po léčbě
Placebo, n (průměr)	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 mg BID, n (průměr)	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 mg BID = apremilast dvakrát denně; ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; DAO = pozorovaná data.

Poznámka: Placebo nebo APR 30 mg BID označuje léčebnou skupinu, do níž byli pacienti randomizováni. Pacienti v placebové skupině byli ve 12. týdnu převedeni na APR 30 mg BID.

Časový bod sledování po léčbě byl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

### Zlepšení celkové aktivity Behçetovy nemoci

Podávání apremilastu 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k významnému snížení celkové aktivity onemocnění, což bylo prokázáno průměrnou změnou od výchozího stavu do 12. týdne u parametrů BSAS ( $p < 0,0001$ ) a BDCAF (BDCAI, pacientovo vnímání aktivity onemocnění a celkové vnímání aktivity onemocnění lékařem; hodnota  $p \leq 0,0335$  pro všechny tři komponenty).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, přetrvávalo zlepšení (průměrná změna od výchozího stavu) u parametru BSAS i u parametru BDCAF až do 64. týdne.

### Zlepšení kvality života

Podávání apremilastu 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k výrazně většímu zlepšení kvality života (QoL) ve 12. týdnu, jak ukazuje parametr dotazníků kvality života BD QoL ( $p = 0,0003$ ).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, přetrvávalo zlepšení v dotazníku kvality života BD QoL až do 64. týdne.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Apremilast se dobře vstřebává s absolutní biologickou dostupností po perorálním podání přibližně 73 % a s maximální plazmatickou koncentrací ( $C_{max}$ ) v mediánu doby ( $t_{max}$ ) přibližně 2,5 hodiny. Farmakokinetické vlastnosti apremilastu jsou lineární, se zvýšením systémové expozice úměrně k dávce v dávkovém rozmezí 10 až 100 mg denně. Kumulace je minimální, je-li apremilast podáván jednou denně, a přibližně 53 % u zdravých subjektů a 68 % u pacientů s psoriázou, je-li podáván

dvakrát denně. Podávání společně s jídlem nemění biologickou dostupnost, apremilast lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

### Distribuce

Vazba apremilastu na plazmatické proteiny u člověka je přibližně 68 %. Střední zjevný distribuční objem (Vd) je 87 l, což svědčí o extravaskulární distribuci.

### Biotransformace

Apremilast je ve velké míře metabolizován jak cestou zprostředkovanou CYP, tak i jinými (nezahrnujícími CYP) cestami, včetně oxidace, hydrolýzy a konjugace. To naznačuje, že inhibice jedné z cest ovlivňující clearance pravděpodobně nezpůsobí výrazné lékové interakce. Oxidační metabolismus apremilastu je zprostředkován primárně CYP3A4 s menším přispěním CYP1A2 a CYP2A6. Apremilast je hlavní cirkulující složkou po perorálním podání. Apremilast prochází rozsáhlou metabolizací, pouze 3 % podávané původní sloučeniny se vylučuje v moči a 7 % se vylučuje ve stolici. Hlavním cirkulujícím inaktivním metabolitem je glukuronidový konjugát *O*-demetylovaného apremilastu (M12). Jelikož je apremilast substrátem CYP3A4, snižuje se jeho expozice, je-li podáván souběžně s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4.

*In vitro* není apremilast inhibítorem ani induktorem enzymů cytochromu P450. Proto je nepravděpodobné, že by apremilast podávaný souběžně se substráty enzymů CYP ovlivnil clearance a expozici léčivých látek, které jsou metabolizovány enzymy CYP.

*In vitro* je apremilast substrátem a slabým inhibítorem P-glykoproteinu ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), nepředpokládá se však, že by se objevily klinicky relevantní lékové interakce zprostředkované P-glykoproteinem (P-gp).

*In vitro* má apremilast malý nebo nemá žádný inhibiční účinek ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) na transportér organických aniontů (OAT) 1 a OAT3, transportér organických kationtů (OCT) 2, transportní polypeptid organických aniontů (OATP) 1B1 a OATP1B3 nebo na protein BCRP (breast cancer resistant protein) a není substrátem těchto transportérů. Proto jsou klinicky relevantní lékové interakce nepravděpodobné, je-li apremilast podáván souběžně s léky, které jsou substráty nebo inhibitory těchto transportérů.

### Eliminace

Plazmatická clearance apremilastu je v průměru asi 10 l/hod u zdravých subjektů s terminálním poločasem eliminace asi 9 hodin. Po perorálním podání radioaktivně značeného apremilastu bylo v moči zjištěno 58 % radioaktivity, resp. 39 % ve stolici, s přibližně 3 % radioaktivní dávky vyloučené ve formě apremilastu v moči, resp. 7 % ve stolici.

### Starší pacienti

Apremilast byl hodnocen u mladých i starších zdravých subjektů. Expozice apremilastu u starších subjektů (65 až 85 let) je asi o 13 % vyšší u AUC a o 6 % vyšší u  $C_{max}$  apremilastu než u mladších subjektů (18 až 55 let). U subjektů starších 75 let jsou k dispozici jen omezené farmakokinetické údaje z klinických studií. U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

### Porucha funkce ledvin

Neexistuje žádný výrazný rozdíl ve farmakokinetice apremilastu mezi subjekty s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin a srovnatelnými zdravými subjekty (N = 8 každý). Z výsledků vyplývá, že u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR menší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo clearance kreatininu < 30 ml/min) má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně.

U 8 subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin, kterým byla podána jedna dávka 30 mg apremilastu, se AUC apremilastu zvýšila přibližně o 89 % a  $C_{max}$  přibližně o 42 %.

### Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu a jeho hlavního metabolitu M12 nejsou ovlivněny středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyl prokázán žádný potenciál k imunotoxicitě, podráždění kůže nebo fototoxicitě.

#### Fertilita a časný embryonální vývoj

Studie fertility myších samců neodhalila žádný účinek apremilastu na fertilitu samců po perorálním podání v dávkách 1, 10, 25 a 50 mg/kg/den; hladina NOAEL (žádného pozorovaného nežádoucího účinku) na fertilitu samců byla vyšší než při trojnásobné klinické expozici 50 mg/kg/den.

V kombinované studii fertility myších samic a embryonální/fetální vývojové toxicity s perorálními dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/den bylo u dávek 20 mg/kg/den a vyšších pozorováno prodloužení estrálních cyklů a doby do páření, i přesto se všechny myši pářily a počet březostí nebyl ovlivněn. Hladina žádného pozorovaného účinku (NOEL) na samičí fertilitu byla 10 mg/kg/den (jednonásobek klinické expozice).

#### Embryofetální vývoj

V kombinované studii fertility myších samic a embryonální/fetální vývojové toxicity s perorálními dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/den došlo při dávkách 20, 40 a 80 mg/kg/den ke zvýšení absolutní a/nebo relativní hmotnosti srdce matek. U dávek 20, 40 a 80 mg/kg/den byl pozorován zvýšený počet časných resorpcí a snížený počet osifikovaných zánárních kůstek. U dávek 40 a 80 mg/kg/den bylo pozorováno snížení hmotnosti plodu a zpoždění osifikace supraokcipitálního skeletu lebky. NOEL u myších matek a plodů byla 10 mg/kg/den (1,3násobek klinické expozice).

Ve studii embryonální/fetální vývojové toxicity u opic měly perorální dávky 20, 50, 200 a 1000 mg/kg/den za následek s dávkou související nárůst prenatálních ztrát (potratů) při dávkách 50 mg/kg/den a vyšších; při dávkách 20 mg/kg/den (1,4násobek klinické expozice) nebyl pozorován žádný účinek testované látky na prenatální ztrátu.

#### Prenatální a postnatální vývoj

V prenatální a postnatální studii byl apremilast podáván perorálně březím myším samicím v dávkách 10, 80 a 300 mg/kg/den od 6. dne gestace do 20. dne laktace. Při dávkách 300 mg/kg/den byly pozorovány pokles a přírůstek tělesné hmotnosti matek a jedno úmrtí spojené s obtížemi při porodu mládřat. Byly rovněž pozorovány fyzické známky toxicity u matek spojované s porodem mládřat u jedné myši pro každou dávku 80 a 300 mg/kg/den. Při dávkách  $\geq 80$  mg/kg/den ( $\geq 4,0$ násobek klinické expozice) bylo během prvního týdne laktace pozorováno zvýšení perinatální a postnatální mortality mládřat a pokles tělesné hmotnosti mládřat. Nebyly zjištěny žádné účinky apremilastu na dobu trvání březosti, počet březích myší na konci gestačního období, počet myší, které porodily mládřata, ani žádný vliv na vývoj mládřat po 7. dni po porodu. Je pravděpodobné, že vliv na vývoj mládřat pozorovaný během prvního týdne postnatálního období souvisel s toxicitou pro mládřata spojenou s apremilastem (pokles tělesné hmotnosti a životaschopnosti mládřat) a/nebo nedostatkem mateřské péče (vyšší incidence mládřat bez mléka v žaludku). Veškeré vývojové účinky byly pozorovány v prvním týdnu postnatálního období, ve zbývajícím období před a po odstavení nebyly pozorovány žádné účinky spojené s apremilastem, včetně parametrů pohlavního dospívání, chování,

páření, fertility a dělohy. NOEL u myši pro toxicitu pro matky a generaci F1 byla 10 mg/kg/den (1,3násobek klinické hodnoty AUC).

#### Studie kancerogenity

Studie kancerogenity u myši a potkanů neprokázaly žádnou kancerogenitu v souvislosti s léčbou apremilastem.

#### Studie genotoxicity

Apremilast není genotoxický. Apremilast nevyvolal mutace v Amesově testu ani chromozomální aberace u kultivovaných lidských lymfocytů z periferní krve s metabolickou aktivací nebo bez ní. Apremilast nebyl při dávkách do 2000 mg/kg/den klastogenní v *in vivo* mikronukleárním testu u myši.

#### Další studie

Nebyl prokázán žádný potenciál k imunotoxicitě, podráždění kůže nebo fototoxicitě.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza  
Monohydrát laktózy  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol (3350)  
Mastek  
Červený oxid železitý (E172)

Tablety 20 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E172).

Tablety 30 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg potahované tablety (balení pro úvodní léčbu)

Blistry z PVC/Al fólie obsahující 27 potahovaných tablet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg potahované tablety

Blistry z PVC/Al fólie obsahující 14 potahovaných tablet, v baleních po 56 tabletách a 168 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg potahované tablety (balení pro úvodní léčbu)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg potahované tablety

EU/1/14/981/002 – balení po 56 tabletách

EU/1/14/981/003 – balení po 168 tabletách

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. ledna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**Pouzdro obsahující balení pro 2týdenní úvodní léčbu**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Otezla 10 mg, potahované tablety  
Otezla 20 mg, potahované tablety  
Otezla 30 mg, potahované tablety  
apremilastum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 10 mg, 20 mg nebo 30 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Balení pro úvodní léčbu

Jedno balení 27 potahovaných tablet na 2 týdny léčby obsahuje:

4 potahované tablety 10 mg

4 potahované tablety 20 mg

19 potahovaných tablet 30 mg

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

1. týden

2. týden

1. den – 7. den

8. den – 14. den

*Slunce jako symbol pro ranní dávku*

*Měsíc jako symbol pro večerní dávku*

Denní dávka viz obalové pouzdro

Doplňte QR kód

[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/981/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr (údaje vytištěné přímo na obalové pouzdro, v němž je nepotištěný blistr s přípravkem zapečetěn)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Otezla 10 mg tablety

Otezla 20 mg tablety

Otezla 30 mg tablety

apremilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Otezla 30 mg potahované tablety  
apremilastum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 30 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Podrobnější informace naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
56 potahovaných tablet  
168 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

Doplňte QR kód  
[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/981/002 56 potahovaných tablet  
EU/1/14/981/003 168 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Otezla 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Otezla 30 mg tablety  
apremilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amgen

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

**Otezla 10 mg potahované tablety**

**Otezla 20 mg potahované tablety**

**Otezla 30 mg potahované tablety**

apremilastum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Otezla a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Otezla užívat
3. Jak se přípravek Otezla užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Otezla uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Otezla a k čemu se používá

##### Co je přípravek Otezla

Přípravek Otezla obsahuje léčivou látku apremilast. Ta patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 4, které pomáhají zmírňovat zánět.

##### K čemu se přípravek Otezla používá

Přípravek Otezla se používá k léčbě dospělých s následujícími onemocněními:

- **Aktivní psoriatická artritida** – pokud nemůžete používat jiný typ léků nazývaných „chorobu modifikující antirevmatické léky“ (DMARD) nebo jste některý z těchto léků vyzkoušel(a) a nepůsobil na Vás.
- **Středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza** – jestliže nemůžete používat jednu z následujících terapií nebo jste některou z těchto terapií vyzkoušel(a) a nepůsobila na Vás:
  - léčba světlem – léčba, při níž jsou určité oblasti kůže vystaveny ultrafialovému světlu;
  - systémová terapie – léčba, která ovlivňuje celé tělo spíše než jen jednu oblast, např. léky cyklosporin, methotrexát nebo psoralen.
- **Behčetova nemoc (BN)** – léčba vředů v ústech, které jsou u pacientů s touto nemocí častým problémem.

##### Co je psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené psoriázou (lupénka), zánětlivým onemocněním kůže.

## **Co je ložisková psoriáza**

Psoriáza je zánětlivé onemocnění kůže, které může způsobovat červená, šupinatá, ztlustělá, svědivá a bolestivá místa na kůži a může také postihovat vlasovou pokožku a nehty.

## **Co je Behçetova nemoc**

Behçetova nemoc je vzácný typ zánětlivého onemocnění, které postihuje různé části těla. Nejčastějším problémem jsou vředy v ústech.

## **Jak přípravek Otezla působí**

Psoriatická artritida, psoriáza a Behçetova nemoc jsou obvykle celoživotní onemocnění a v současné době neexistuje vyléčení. Přípravek Otezla působí tak, že snižuje aktivitu enzymu v lidském těle, který se nazývá „fosfodiesteráza 4“ a je zapojen do zánětlivého procesu. Snižením aktivity tohoto enzymu může přípravek Otezla pomoci kontrolovat zánět spojený s psoriatickou artritidou, psoriázou a Behçetovou nemocí, a tak omezit známky a příznaky těchto onemocnění.

U psoriatické artritidy vede léčba přípravkem Otezla ke zlepšení oteklých a bolestivých kloubů a může zlepšit Vaši celkovou tělesnou funkci.

U psoriázy vede léčba přípravkem Otezla ke snížení kožních ložisek psoriázy a dalších známek a příznaků onemocnění.

U Behçetovy nemoci snižuje přípravek Otezla počet vředů v ústech, a může i zcela zabránit jejich tvorbě. Může také zmírňovat související bolest.

Bylo také prokázáno, že přípravek Otezla zlepšuje kvalitu života pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou nebo Behçetovou nemocí. To znamená, že dopad Vašeho zdravotního stavu na každodenní činnosti, vztahy a další faktory by měl být menší než dříve.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Otezla užívat**

### **Neužívejte přípravek Otezla:**

- jestliže jste alergický(á) na apremilast nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Otezla se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Deprese a sebevražedné myšlenky**

Před zahájením léčby přípravkem Otezla upozorněte svého lékaře, pokud máte depresi, která se zhoršuje a vyvolává u vás sebevražedné myšlenky.

Vy nebo osoba, která o vás pečuje, byste také měli neprodleně informovat lékaře o všech změnách chování nebo nálady, o depresivních pocitech nebo sebevražedných myšlenkách, které se mohou po užití přípravku Otezla projevit.

### **Závažná ledvinová onemocnění**

Pokud máte nějaké závažné ledvinové onemocnění, budete užívat jinou dávku - viz bod 3.

## **Pokud máte podváhu**

Pokud během užívání přípravku Otezla budete nechtěně hubnout, upozorněte na to svého lékaře.

## **Zažívací potíže**

Pokud se u Vás vyskytne závažný průjem, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, sdělte to svému lékaři.

## **Děti a dospívající**

Přípravek Otezla nebyl hodnocen u dětí a dospívajících, a proto se jeho použití u dětí a dospívajících ve věku do 17 let nedoporučuje.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Otezla**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a bylinné přípravky, neboť přípravek Otezla může ovlivnit způsob, jakým některé jiné léky působí. Také některé jiné léky mohou ovlivnit působení přípravku Otezla.

Především informujte svého lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat přípravek Otezla, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- rifampicin – antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy;
- fenytoin, fenobarbital a karbamazepin – léky používané k léčbě záchvatů nebo epilepsie;
- třezalka tečkovaná – bylinný přípravek používaný k léčbě mírné úzkosti a deprese.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

O účincích přípravku Otezla na těhotenství je k dispozici málo informací. Během užívání tohoto léčivého přípravku byste neměla otěhotnět a musíte používat účinnou metodu antikoncepce.

Není známo, zda se tento lék vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Otezla se během kojení nemá používat.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Otezla nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Otezla obsahuje laktózu**

Přípravek Otezla obsahuje laktózu (typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se přípravek Otezla užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik přípravku Otezla se užívá**

- Když poprvé začínáte užívat přípravek Otezla, dostanete „balení pro úvodní léčbu“, které obsahuje všechny dávky tak, jak jsou uvedeny v tabulce níže.

- „Balení pro úvodní léčbu“ je jasně označeno, aby bylo zajištěno, že užijete správnou tabletu ve správnou dobu.
- Vaše léčba začne nejnižší dávkou, která se bude během prvních 6 dní léčby postupně zvyšovat.
- „Balení pro úvodní léčbu“ rovněž obsahuje dostatečné množství tablet v doporučené dávce na dalších 8 dní (7. až 14. den).
- Doporučená dávka přípravku je 30 mg dvakrát denně po dokončení fáze postupného zvyšování dávky – jedna 30mg dávka ráno a jedna 30mg dávka večer, v intervalu přibližně 12 hod, s jídlem nebo bez jídla.
- To představuje celkovou denní dávku 60 mg. Této doporučené dávky dosáhnete na konci 6. dne.
- Po dosažení doporučené dávky dostanete v předepsaném balení pouze tablety se silou 30 mg. Touto fází postupného zvyšování dávky budete muset projít pouze jednou, a to i v případě, že budete léčbu zahajovat znovu.

Den	Ranní dávka	Večerní dávka	Celková denní dávka
<b>1. den</b>	10 mg (růžová)	<b>Neužívejte dávku</b>	10 mg
<b>2. den</b>	10 mg (růžová)	10 mg (růžová)	20 mg
<b>3. den</b>	10 mg (růžová)	20 mg (hnědá)	30 mg
<b>4. den</b>	20 mg (hnědá)	20 mg (hnědá)	40 mg
<b>5. den</b>	20 mg (hnědá)	30 mg (běžová)	50 mg
<b>6. den a dále</b>	30 mg (běžová)	30 mg (běžová)	60 mg

### Osoby se závažným onemocněním ledvin

Jestliže máte vážné onemocnění ledvin, pak je doporučená dávka přípravku Otezla 30 mg **jednou denně (ranní dávka)**. Váš lékař Vám poradí, jak máte zvyšovat dávku, pokud poprvé začínáte užívat přípravek Otezla.

### Jak a kdy se přípravek Otezla užívá

- Přípravek Otezla je určen k podání ústy.
- Tablety polykejte vcelku, nejlépe s vodou.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Užívejte přípravek Otezla každý den přibližně ve stejnou dobu, jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

Pokud se Váš stav po šesti měsících léčby nezlepší, sdělte to svému lékaři.

### Jestliže jste užil(a) více přípravku Otezla, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Otezla, než jste měl(a), sdělte to svému lékaři nebo navštivte přímo nemocnici. Vezměte s sebou obal léku a tuto příbalovou informaci.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Otezla

- Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Otezla, užijte ji, jakmile si to uvědomíte. Jestliže se již blíží doba pro další dávku, vynechanou dávku neužívejte. Pokračujte další dávkou v obvyklou dobu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Otezla

- Přípravek Otezla užívejte, dokud Vám lékař neřekne, že máte léčbu ukončit.
- Nepřestávejte přípravek Otezla užívat bez předchozí konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Závažné nežádoucí účinky – deprese a sebevražedné myšlenky**

O veškerých změnách chování nebo nálady, depresivních pocitech, sebevražedných myšlenkách nebo sebevražedném chování neprodleně informujte svého lékaře (je to méně časté).

##### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- průjem
- pocit na zvracení (nevolnost)
- bolest hlavy
- infekce horních cest dýchacích, jako jsou nachlazení, rýma, zánět vedlejších nosních dutin

##### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- kašel
- bolest zad
- zvracení
- pocit únavy
- bolest v žaludku
- ztráta chuti k jídlu
- časté stolice
- problémy se spaním (nespavost)
- porucha trávení nebo pálení žáhy
- zánět a otok průdušek (bronchitida)
- běžné nachlazení (zánět nosohltanu)
- deprese
- migréna
- tenzní bolest hlavy

##### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)**

- vyrážka
- kopřivka (urtikarie)
- váhový úbytek
- alergická reakce
- krvácení ve střevech nebo v žaludku
- sebevražedné představy nebo chování

##### **Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)**

- závažná alergická reakce (může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, což může vést k obtížím při dýchání nebo polykání).

Jestliže je Vám 65 let či více může u Vás být vyšší riziko komplikací závažného průjmu, pocitu na zvracení nebo zvracení. Pokud budou zažívací potíže závažné, porad'te se se svým lékařem.

##### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny

v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Otezla uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, na pouzdru nebo na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s balením přípravku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Otezla obsahuje

Léčivou látkou je apremilastum.

- Otezla 10 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 10 mg.
- Otezla 20 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 20 mg.
- Otezla 30 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 30 mg.

Dalšími složkami jádra tablety jsou mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát.

- Potah tablety obsahuje polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol (3350), mastek, červený oxid železitý (E172).
- Potahované tablety 20 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E172).
- Potahované tablety 30 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

### Jak přípravek Otezla vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Otezla 10 mg potahované tablety jsou růžové, ve tvaru kosočtverce, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „10“ na druhé straně.

Přípravek Otezla 20 mg potahované tablety jsou hnědé, ve tvaru kosočtverce, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

Přípravek Otezla 30 mg potahované tablety jsou béžové, ve tvaru kosočtverce, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „30“ na druhé straně.

### Velikosti balení

- Balení pro úvodní léčbu je přehnuté pouzdro obsahující 27 potahovaných tablet: 4 x 10mg tabletu, 4 x 20mg tabletu a 19 x 30mg tabletu.
- Standardní balení na jeden měsíc obsahuje 56 x 30mg potahovanou tabletu.
- Standardní balení na tři měsíce obsahuje 168 x 30mg potahovanou tabletu.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606



**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné a aktualizované informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici po sejmutí QR kódu umístěného na vnějším obalu za pomoci chytrého telefonu. Stejně informace jsou rovněž dostupné na webové stránce: [www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com) a na webových stránkách SÚKL.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.