

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Balenie na začatie liečby:

TIVLEMAQ 10 mg

TIVLEMAQ 20 mg

TIVLEMAQ 30 mg

TIVLEMAQ 30 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TIVLEMAQ 10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 58 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

TIVLEMAQ 20 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 116 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

TIVLEMAQ 30 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 174 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

TIVLEMAQ 10 mg

Svetloružová, oválna filmom obalená tableta bez ryhy s dĺžkou približne 8 mm a šírkou 4 mm, s „AM“ vyrytým na jednej strane a „10“ na druhej strane.

TIVLEMAQ 20 mg

Svetlohnedá, oválna filmom obalená tableta bez ryhy s dĺžkou približne 10 mm a šírkou 5 mm, s „AM“ vyrytým na jednej strane a „20“ na druhej strane.

TIVLEMAQ 30 mg

Ružová, oválna filmom obalená tableta bez ryhy s dĺžkou približne 11 mm a šírkou 6 mm, s „AM“ vyrytým na jednej strane a „30“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

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

Behçetova choroba

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

Tabuľka 1. Plán titrácie dávky

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

*DOP – ráno; *POP – večer

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa

Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bol apremilast titrovaný iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

TIVLEMAQ je určený na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé, aby sa zabránilo poškodeniu filmovej vrstvy a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka, nevoľnosť a vracanie

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

Psychické poruchy

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

Ťažká porucha funkcie obličiek

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

Pacienti s podváhou

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

Obsah laktózy

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie silného enzýmového induktoru cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

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

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

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

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

Trieda systémových orgánov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest ^a
	Časté	Bronchitída
		Nazofaryngitída*
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla*
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
		Depresia
	Menej časté	Samovražedné myšlienky a správanie
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy ^{*, a}
	Časté	Migréna*

		Tenzná bolesť hlavy*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka*
		Nauzea*
	Časté	Vracanie*
		Dyspepsia
		Časté pohyby čriev
		Bolesť v hornej časti brucha*
		Gastroezofágová refluxová choroba
Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
		Urtikária
	Neznáme	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť chrbta*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Úbytok hmotnosti

*Aspoň jedna z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená ako závažná

^a Frekvencia hlásená ako častá pri PSA a PSOR

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Psychické poruchy

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

Úbytok telesnej hmotnosti

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

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

Osobitné populácie

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosťPsoriatická artritída

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

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

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

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

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

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

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

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SÚHRNNÉ	
Na	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARD N = 497

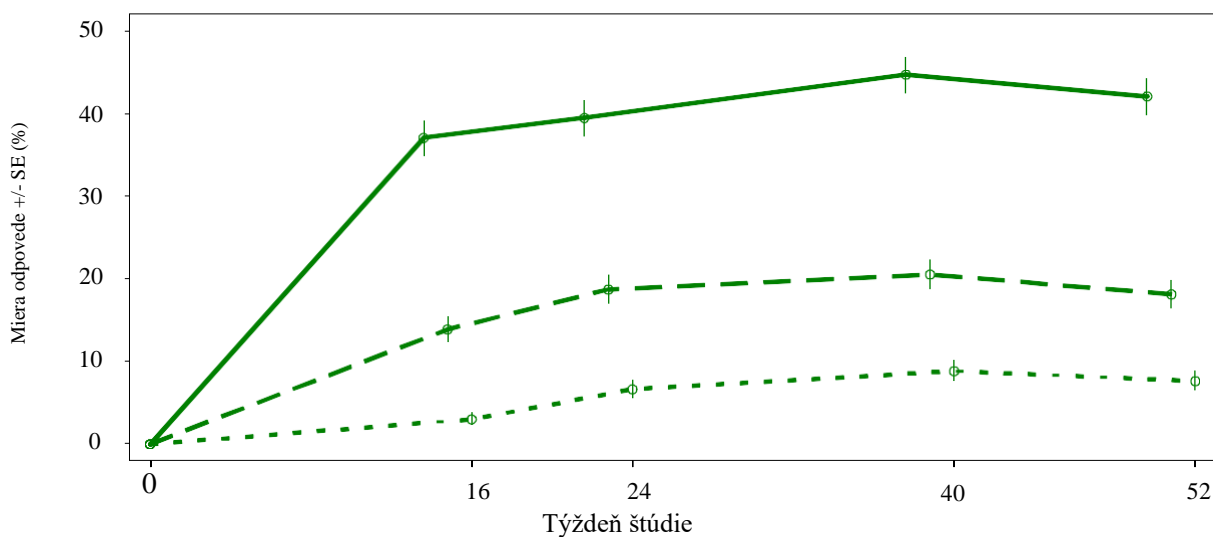
ACR 20^a								
16. týždeň	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
16. týždeň	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
16. týždeň	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p ≤ 0,01 pre apremilast vs. placebo

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

^aN je počet pacientov ako randomizovaných a liečených.

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



Koncový ukazovateľ	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)

Koncový ukazovateľ ACR 20 ACR 50 ACR 70

*NRI: Imputácia pacientov bez odpovede na liečbu. Jedinci, ktorí ukončili liečbu predčasne pred časovým bodom a jedinci, ktorí nemali dostatok údajov pre definitívne stanovenie stavu odpovede na liečbu v časovom bode sa počítajú ako pacienti bez odpovede na liečbu.

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

Odpovede pozorované v skupine liečenej apremilastom boli podobné u pacientov, ktorí dostávali a,

ktorí nedostávali súbežne DMARD, vrátane MTX. Pacienti predtým liečení DMARD alebo biologickou liečbou, ktorí užívali apremilast, dosiahli väčšiu odpoveď ACR 20 v 16. týždni, ako pacienti užívajúcí placebo.

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

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

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

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

Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom

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

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

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

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

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu boli hodnotené v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách (štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2), do ktorých bolo zaradených celkom 1 257 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí mali zasiahnutých \geq 10 % telesného povrchu (body surface area, BSA), skóre indexu závažnosti a plochy psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) \geq 12, statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment, sPGA) \geq 3 (stredne závažné alebo závažné) a ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

Tieto štúdie mali podobnú koncepciu do 32. týždňa. V oboch štúdiách boli pacienti randomizovaní v

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

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

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

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

Podiely pacientov, ktorí dosiahli PASI-50, -75 a -90 odpovede a podľa sPGA skóre čisté (0), alebo minimálne (1), sú uvedené v tabuľke 4 nižšie. Liečba apremilastom viedla k významnému zlepšeniu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy, o čom svedčí podiel pacientov s PASI-75 odpoveďou v 16. týždni v porovnaní s placebom. Klinické zlepšenie merané podľa sPGA, PASI-50 a PASI-90 odpovedí bolo tiež preukázané v 16. týždni. Okrem toho, liečba apremilastom preukázala liečebný prínos u rôznych prejavov psoriázy, vrátane svrbenia, ochorenia nechtov, postihnutia vlasovej pokožky a parametrov kvality života.

Tabuľka 4. Klinická odpoveď v 16. týždni v štúdiách ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FASa, LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg dvakrát denne APR*	Placebo	30 mg dvakrát denne APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d čisté alebo minimálne, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Percentuálna zmena BSA^e (%)	-6,9	-47,8	-6,1	-48,4
priemerná hodnota ± SD	± 38,95	± 38,48	± 47,57	± 40,78
Zmena v prurite VAS^f (mm),	-7,3	-31,5	-12,2	-33,5
priemerná hodnota ± SD	± 27,08	± 32,43	± 30,94	± 35,46

Zmena v DLQI^g, priemerná hodnota ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Zmena v SF-36 MCS^h, priemerná hodnota ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

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

^a FAS (Full Analysis Set) = Plný analyzovaný set

^b LOCF (Last Observation Carried Forward) = Posledné vykonané pozorovanie

^c PASI = Index závažnosti a plochy psoriázy

^d sPGA = Statické globálne hodnotenie lekárom

^e BSA = Plocha povrchu tela

^f VAS (Visual Analog Scale) = Analógová vizuálna škála; 0 = najlepšie, 100 = najhoršie

^g DLQI (Dermatology Life Quality Index) = Dermatologický index kvality života; 0 = najlepšie, 30 = najhoršie

^h SF-36 MCS (Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary) = medicínsky výsledok štúdie krátkého dotazníka zdravotného prieskumu s 36 položkami, súhrn otázok tykajúcich sa duševného stavu

Klinický prínos apremilastu bol preukázaný vo viacerých podskupinách definovaných na základe východiskových demografických údajov a východiskových charakteristík klinického ochorenia (vrátane doby trvania psoriatického ochorenia a u pacientov s anamnézou psoriatickej artritídy). Klinický prínos apremilastu sa preukázal aj bez ohľadu na predchádzajúce použitie liekov na psoriázu a reakcie na predchádzajúcu liečbu psoriázy. Vo všetkých váhových kategóriách bola pozorovaná podobná miera reakcie.

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

V oboch štúdiách zostalo priemerné percentuálne zlepšenie PASI oproti východiskovému stavu stabilné počas randomizovanej fázy s vysadením liečby u pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom (tabuľka 5).

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

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

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

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

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

doby do straty odpovede PASI-75 medzi pacientmi, ktorí boli znovu randomizovaní do skupiny liečenej placebom, bol 5,1 týždňov.

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

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

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

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

V 16. týždni štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ($p < 0,0001$ pre obe štúdie) pozorované významné zlepšenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky s minimálne stredne ťažkou závažnosťou (≥ 3), merané podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli čisté (0) alebo minimálne (1) globálne hodnotenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky lekárom (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA). Zlepšenia boli vo všeobecnosti zachované u jedincov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom až do 52. týždňa (tabuľka 5).

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

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

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

Behçetova choroba

Bezpečnosť a účinnosť apremilastu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 (RELIEF) u dospelých pacientov s aktívnou Behçetovou chorobou (BD) s

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) pri počte orálnych vredov od východiskového stavu po 12. týždeň. K sekundárnym koncovým ukazovateľom patrili ďalšie merania orálnych vredov: bolesť pri orálnych vredoch meraná prostredníctvom analógovej vizuálnej škály (VAS); podiel pacientov bez výskytu orálnych vredov (úplná odpoveď); dĺžka času po začiatok vymiznutia orálnych vredov a podiel pacientov s vymiznutím orálnych vredov do 6. týždňa a podiel pacientov bez výskytu orálnych vredov pri každej návšteve po dobu ďalších najmenej 6 týždňov počas 12-týždňovej fázy placebom kontrolovanej liečby. K ďalším koncovým ukazovateľom patrili výsledky na základe skóre aktivity Behčetoovho syndrómu (Behčeto's Syndrome Activity Score, BSAS), formulára aktuálnej aktivity BD (BD Current Activity Form, BDCAF) vrátane skóre indexu aktuálnej aktivity BD (BD Current Activity Index, BDCAI), vnímania aktivity ochorenia pacientom, celkového vnímania aktivity ochorenia lekárom a dotazníka na zistenie kvality života pri BD (BD Quality of Life Questionnaire, BD QoL).

Meranie orálnych vredov

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

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

Tabuľka 6. Klinická odpoveď orálnych vredov v 12. týždni v štúdiu RELIEF (populácia ITT)

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

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

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

^b AUC = Plocha pod krivkou.

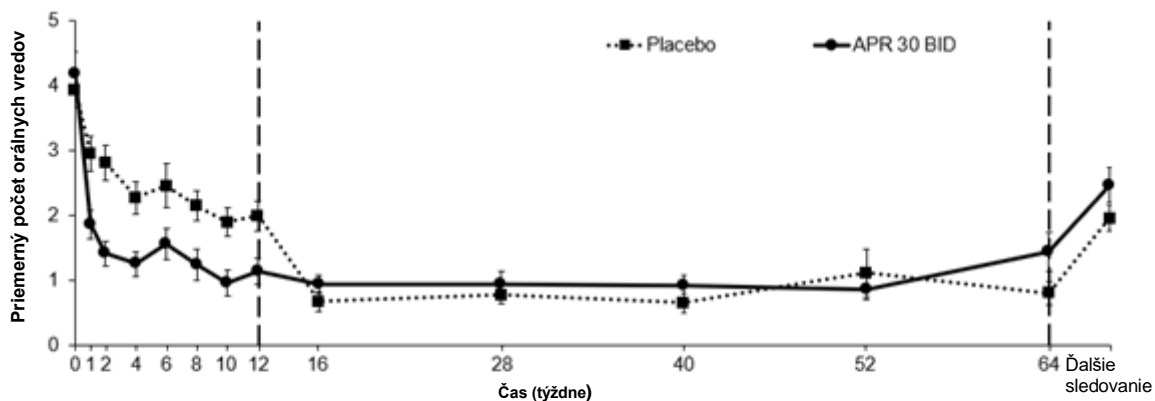
^c VAS = Analógová vizuálna škála; 0 = žiadna bolesť, 100 = najhoršia bolesť, aká môže byť.

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

Spomedzi 104 pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne v tejto liečbe zotrvalo v 64. týždni 75 pacientov (približne 72 %). Významné zníženie priemerného počtu orálnych vredov a bolesti pri orálnych vredoch sa pozorovalo v skupine liečenej 30 mg apremilastu dvakrát denne v porovnaní so skupinou liečenou placebom pri každej návšteve už od 1. týždňa až po 12. týždeň pri počte orálnych vredov ($p \leq 0,0015$) a pri bolesti pri orálnych vredoch ($p \leq 0,0035$). U pacientov, ktorí boli nepretržite liečení apremilastom a ktorí zotrvali v štúdiu, sa zmiernenie orálnych vredov a bolesti pri orálnych vredoch udržalo po 64. týždeň (obrázok 2 a 3).

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

Obrázok 2. Priemerný počet orálnych vredov podľa časového bodu po 64. týždeň (populácia ITT; DAO)



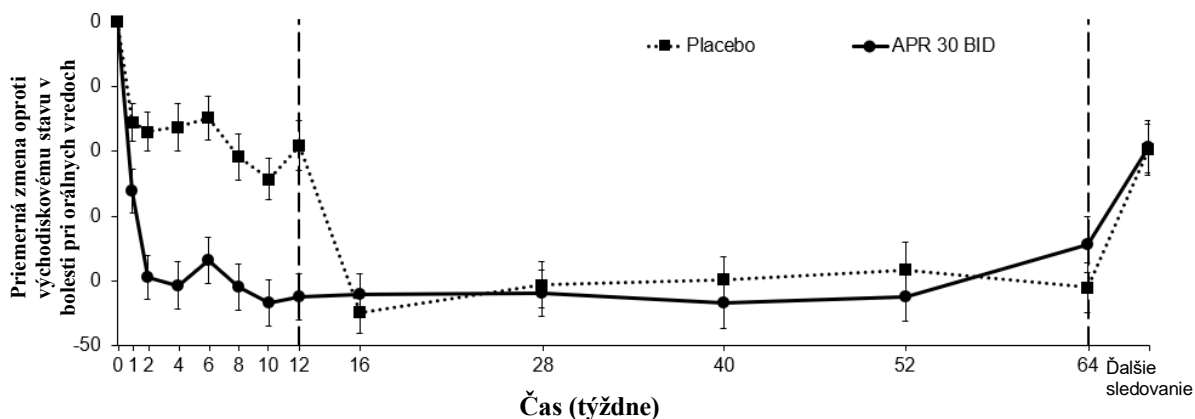
Týždne	0.	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64. Ďalšie sledovanie	
Placebo, n (priemer)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 BID n (priemer)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT (Intent To Treat) = so zámerom liečiť; DAO = Údaje na základe pozorovania. APR 30 BID = apremilast 30 mg dvakrát denne.

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

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

Obrázok 3. Priemerná zmena oproti východiskovému stavu v bolesti pri orálnych vredoch meranej prostredníctvom vizuálnej analógovej stupnice podľa časového bodu po 64. týždeň (populácia ITT; DAO)



Týždne	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64.	Ďalšie sledovanie
Placebo, n (priemer)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 BID n (priemer)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 BID = apremilast dvakrát denne; ITT (Intent To Treat) = so zámerom liečiť; DAO = Údaje na základe pozorovania
 Poznámka: Placebo alebo APR 30 mg BID označuje liečebnú skupinu, do ktorej boli pacienti randomizovaní. Pacienti v skupine liečenej placebom prešli na APR 30 BID v 12. týždni.

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

Zmiernenia celkovej aktivity Behčetovej choroby

Apremilast 30 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom preukázal významné zníženie celkovej aktivity ochorenia, čo sa potvrdilo priemernou zmenou oproti východiskovému stavu v 12. týždni v BSAS ($p < 0,0001$) a v BDCAF (BDCAI, vnímanie aktivity ochorenia pacientom a celkové vnímanie aktivity ochorenia lekárom; p -hodnoty $\leq 0,0335$ pri všetkých troch komponentoch).

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

Zlepšenia v kvalite života

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

denne. Súčasné podávanie s jedlom nemení biologickú dostupnosť, a preto sa apremilast môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

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

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

Eliminácia

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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Fertilita a včasný embryonálny vývoj

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

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

Embryo-fetálny vývoj

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

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

Pre- a postnatálny vývoj

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

Štúdie karcinogenity

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

Štúdie genotoxicity

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

Iné štúdie

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická (E460)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

hypromelóza 2910 (E464)
laktóza, monohydrát
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350 (E1521)
červený oxid železitý (E172)

TIVLEMAQ 20 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E172)
TIVLEMAQ 30 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E172) a oxid železnato-železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

TIVLEMAQ 10 mg, 20 mg, 30 mg (balenie na začatie liečby)

Al-PVC blistre obsahujúce 27 filmom obalených tabliet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).
Al-PVC blistre s jednotlivou dávkou obsahujúce 27 x 1 filmom obalených tabliet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

TIVLEMAQ 30 mg

Al-PVC blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet vo veľkostiach balenia po 56, 168 a 196 filmom obalených tabliet.

Al-PVC blistre s jednotlivou dávkou obsahujúce 14 filmom obalených tabliet vo veľkostiach balenia po 56 x 1, 168 x 1 a 196 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Balenie na začatie liečby:

TIVLEMAQ 10 mg

TIVLEMAQ 20 mg

TIVLEMAQ 30 mg: 59/0012/25-S

TIVLEMAQ 30 mg: 59/0013/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025