SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

APREMED
30 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 27 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Béžová zaoblená kosoštvorcová bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným označením „30“ na jednej strane a hladká na druhej strane.
Nominálna dĺžka tablety je približne 11,9 mm a nominálna šírka tablety je približne 6,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Pediatrická psoriáza
APREMED je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu.

Behçetova choroba
APREMED 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 APREMEDOM má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy, psoriatickej artritídy alebo Behçetovej choroby.

Dávkovanie

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou, psoriázou alebo Behçetovou chorobou
Odporúčaná dávka apremilastu u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne. Vyžaduje sa začiatočná titrácia, ako je uvedené nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Plán titrácie dávky u dospelých pacientov

1. deň	2. deň		3. deň		4. deň		5. deň		6. deň a 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

Liek APREMED je registrovaný len v sile 30 mg. Na začiatočnú titráciu, tzn. podanie dávky 10 mg a 20 mg, je potrebné použiť iný liek s obsahom apremilastu, ktorý je dostupný v potrebnej sile.

Pediatrickí pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou
Odporúčaná dávka apremilastu u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou závisí od telesnej hmotnosti.
Odporúčaná dávka apremilastu u pediatrických pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg je 20 mg dvakrát denne podaná perorálne a u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne podľa plánu začiatočnej titrácie uvedeného nižšie v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Plán titrácie dávky u pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť	1. deň	2. deň		3. deň		4. deň		5. deň		6. deň a ďalšie dni	
	DOP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP	POP
od 20 kg do menej ako 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg a viac	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Liek APREMED je registrovaný len v sile 30 mg. Na podanie dávky 10 mg a 20 mg je potrebné použiť iný liek s obsahom apremilastu, ktorý je dostupný v potrebnej sile.

Všetky indikácie (psoriáza u dospelých a detí, psoriatická artritída, Behçetova choroba)

Po začiatočnej titrácii sa nevyžaduje retitrácia.

Odporúčaná dávka apremilastu podávaná dvakrát denne sa má užívať približne v 12-hodinovom odstupe (ráno a večer), nezávisle od príjmu potravy.

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou, psoriázou alebo Behçetovou chorobou
Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.
Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u dospelých pacientov so závažnou 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).

Pediatrickí pacienti so stredne závažnou až závažnou psoriázou
Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.
U pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta) sa odporúča úprava dávky. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg a na 20 mg jedenkrát denne u pediatrických pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg. Pre počiatočnú titráciu dávky v týchto skupinách sa odporúča, aby bol apremilast titrovaný iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v tabuľke 2 pre príslušnú kategóriu telesnej hmotnosti, a aby boli popoludňajšie dávky vynechané.

Liek APREMED je registrovaný len v sile 30 mg. Na podanie dávky 10 mg a 20 mg je potrebné použiť iný liek s obsahom apremilastu, ktorý je dostupný v potrebnej sile.

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 neboli stanovené u detí so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou mladších ako 6 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 20 kg, alebo v iných pediatrických indikáciách. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania
APREMED je určený na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Psychiatrické poruchy
Počas užívania apremilastu bolo pozorované zvýšené riziko výskytu psychických porúch, ako je nespavosť, úzkosť, zmeny nálady 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 spôsobiťpsychické udalosti, vyžaduje si začatie alebo pokračovanie liečby apremilastom starostlivé posúdenie pomeru prínosu a rizika. Pacienti a ošetrujúce osoby majú byť informovaní, aby v prípade akýchkoľvek zmien správania, nálady a v prípade výskytu samovražedných myšlienok upozornili predpisujúceho lekára. Ak pacient zaznamená výskyt nových psychických príznakov alebo zhoršenie starých príznakov alebo dôjde k výskytu samovražedných myšlienok či pokusu o samovraždu, odporúča sa prerušiť liečbu apremilastom.

Závažná porucha funkcie obličiek
Dávka apremilastu u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek má byť znížená na 30 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má dávka u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 50 kg znížiť na 30 mg jedenkrát denne a u pediatrických pacientov s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg na 20 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s podváhou
U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu a pediatrických pacientov, ktorí majú hraničný až nízky index telesnej hmotnosti, 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.

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

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

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

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na apremilast u dospelých s 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 u dospelých s 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 zoradených do tabuľky
Nežiaduce reakcie pozorované u dospelých 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 u dospelých pacientov. 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 štúdii fázy III pri BD (n = 207). Súhrnné údaje najvyšších frekvencií sú zaznamenané v tabuľke 3.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 3. Súhrn nežiaducich reakcií pri psoriatickej artritíde (PsA), psoriáze (PSOR) a Behçetovej chorobe (BD)

Trieda orgánových systémov	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*
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnia
		Depresia
	Menej časté	Samovražedné myšlienky a správanie
		Úzkosť
		Zmeny nálady
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy*, [a]
	Časté	Migréna*
		Tenzná bolesť hlavy*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka*
		Nauzea*
	Časté	Vracanie*
		Dyspepsia
		Časté pohyby čriev
		Bolesť v hornej časti brucha*
		Gastroezofageálna refluxná choroba
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
		Urtikária
	Neznáme	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť chrbta*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
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

Psychiatrické poruchy
V klinických štúdiách a z pozorovaní po uvedení lieku na trh bol menej často hlásený výskyt samovražedných myšlienok a správania. Pacienti a ošetrujúce osoby majú byť informovaní, aby v prípade výskytu akýchkoľvek samovražedných myšlienok upozornili predpisujúceho lekára (pozri časť 4.4).

Úbytok telesnej hmotnosti
Hmotnosť pacienta bola meraná bežne v klinických štúdiách. Priemerne pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti u dospelých 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 dospelých 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 štúdii z dôvodu nežiaducej reakcie úbytku hmotnosti.

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

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

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

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

Pediatrická populácia
Bezpečnosť apremilastu sa hodnotila v 52-týždňovom klinickom skúšaní u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (štúdia SPROUT). Bezpečnostný profil apremilastu zaznamenaný počas štúdie bol v súlade s bezpečnostným profilom, ktorý sa predtým stanovil u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou.

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 adenozínmonofosfát (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 pro- a protizápalové mediátory boli implikované v psoriatickej artritíde a psoriáze.

Farmakodynamické účinky
V klinických štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou apremilast významne moduloval, ale plne neinhiboval plazmatickú hladinu proteínov IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, 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 inducibilnú syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8.

V klinických štúdiách u pacientov s Behçetovou chorobou liečených apremilastom bola pozorovaná významná pozitívna súvislosť medzi zmenou plazmatickej hodnoty TNF-alfa a klinickou účinnosťou meranou počtom orálnych vredov.
Apremilast podávaný v dávkach až do 50 mg dvakrát denne, nepredĺžil QT interval u zdravých účastníkov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

Liečba apremilastom mala za následok významné zlepšenia príznakov a prejavov PsA, posúdené podľa kritérií odpovede ACR 20 v porovnaní s placebom v 16. týždni. Podiel pacientov s ACR 20/50/70 (odpovede v štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a súhrnné údaje pre štúdie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3), pre apremilast 30 mg dvakrát denne v 16. týždni, sú uvedené v tabuľke 4. ACR 20/50/70 odpovede boli zachované v 24. týždni.

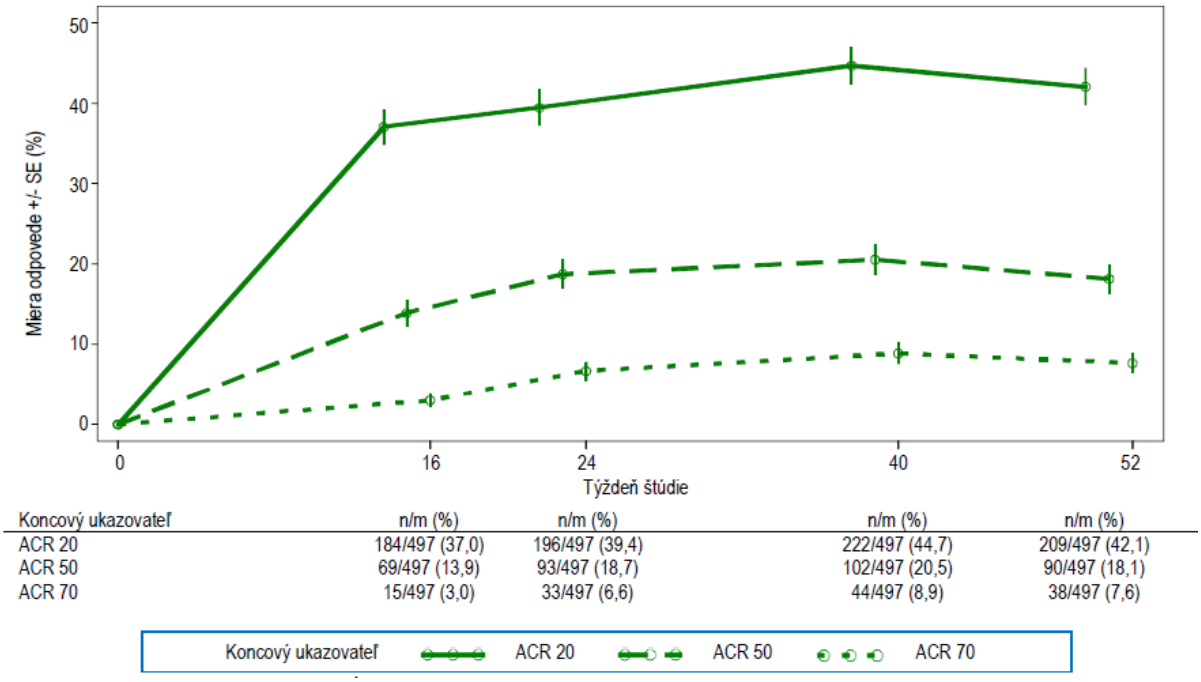
Medzi pacientmi, ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom 30 mg dvakrát denne, boli zachované miery odpovede ACR 20/50/70 až do 52. týždňa v súhrnných štúdiách PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 (obrázok 1).

Tabuľka 4. 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**	
N[a]	**Placebo +/- DMARDs N = 168**	**Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARDs N = 168**	**Placebo +/- DMARDs N = 159**	**Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARDs N = 162**	**Placebo +/- DMARDs N = 169**	**Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARDs N = 167**	**Placebo +/- DMARDs N = 496**	**Apremilast 30 mg dvakrát denne +/- DMARDs N = 497**
ACR 20[a]								
16. týždeň	19,0%	38,1%**	18,9%	32,%*	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
N je počet pacientov ako randomizovaných a liečených

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



*NRI: Imputácia non-respondentov. Účastníci, ktorí ukončili predčasne pred časovým bodom

a účastníci, ktorí nemali dostatok údajov pre definitívne stanovenie štatútu reakcie v časovom bode sa počítajú ako non-respondenti.

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

Odpovede pozorované v skupine liečenej apremilastom boli podobné u pacientov, ktorí dostávali, a ktorí nedostávali súbežne DMARD, vrátane MTX. Pacienti predtým liečení DMARD alebo biologickou liečbou, ktorí užívali apremilast, dosiahli väčšej odpovede ACR 20 v 16. týždni, ako pacienti užívajúci placebo.

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

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

V 16. a 24. týždni bolo u pacientov liečených apremilastom pozorované zlepšenie v parametroch charakteristiky periférnej aktivity psoriatickej artritídy (napríklad počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, počet prstov postihnutých daktylitídou a 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), znázorňujúci zmenu od východiskovej hodnoty v porovnaní s placebom v 16. týždni v PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v súhrnnej štúdii. 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 u fyzickej funkcie (PF) do krátkeho dotazníka zdravotného prieskumu verzie 2 (SF-36v2) a podľa funkčného posúdenia liečby chronického ochorenia – skóre únavy (FACIT-únava) 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-únava udržali zlepšené počas až 5 rokov liečby.

Psoriáza u dospelých
Bezpečnosť a účinnosť apremilastu boli hodnotené v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2), do ktorých bolo zaradených celkom 1 257 pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí mali zasiahnutých ≥ 10 % telesného povrchu (*Body Surface Area*, BSA), index závažnosti plochy psoriázy (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) skóre ≥ 12, statické globálne hodnotenie lekárom (podľa sPGA) ≥ 3 (stredne závažné alebo závažné), a ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

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

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

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

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

Podiely pacientov, ktorí dosiahli PASI-50, -75 a -90 odpovede a podľa sPGA skóre čisté (0) alebo minimálne (1), sú uvedené v tabuľke 5 nižšie. Liečba apremilastom vedie k významnému zlepšeniu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy, o čom svedčí podiel pacientov s PASI-75 odpovedí v 16. týždni v porovnaní s placebom. Klinické zlepšenie merané podľa sPGA, PASI-50 a PASI-90 odpovedí bolo tiež preukázané v 16. týždni. Okrem toho liečba apremilastom preukázala liečebný prínos napriek rôznym prejavom psoriázy, vrátane svrbenia, ochorenia nechtov, postihnutia vlasovej pokožky a parametrov kvality života.

Tabuľka 5. 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] (%) priemerná hodnota ± SD	−6,9 ± 38,95	−47,8 ± 38,48	−6,1 ± 47,57	−48,4 ± 40,78
Zmena v prurituse VAS[f] (mm), priemerná hodnota ± SD	−7,3 ± 27,08	−31,5 ± 32,43	−12,2 ± 30,94	−33,5 ± 35,46
Zmena v DLQI[g], priemerná hodnota ± SD	−2,1 ± 5,69	−6,6 ± 6,66	−2,8 ±7,22	−6,7 ± 6,95
Zmena v SF-36 MCS[h], priemerná hodnota ± SD	−1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ pre apremilast vs placebo, s výnimkou ESTEEM 2 PASI 90 a zmena v SF-36 MCS kde $p = 0,0042$ a $p = 0,0078$, v uvedenom poradí
[a] FAS = plný analyzovaný set
[b] LOCF = posledné vykonané pozorovanie
[c] PASI = index závažnosti plochy psoriázy
[d] sPGA = statické globálne hodnotenie lekárom
[e] BSA = plocha povrchu tela
[f] VAS = analógová vizuálna škála; 0 = najlepšie, 100 = najhoršie
[g] DLQI = dermatologický index kvality života; 0 = najlepšie, 30 = najhoršie
[h] SF-36 MCS = medicínsky výsledok štúdie krátkeho dotazníka zdravotného prieskumu s 36 položkami, Súhrn otázok 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 6).

Tabuľka 6. Pretrvávanie účinku u účastníkov 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 účastníkov so psoriázou skalpu PGA (ScPGA) 0 alebo 1, n/N (%)[b]	16. týždeň	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. týždeň	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. týždeň	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

[a] Zahŕňa účastníkov znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denne v 32. týždni s východiskovou hodnotou a následnou hodnotou v hodnotenom týždni štúdie.
[b] N vychádza z účastníkov 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 účastníkov nereagujúcich na liečbu (non-respondentov).

V štúdii 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 štúdii 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 štúdii ESTEEM 1 a 65,6 % pacientov v štúdii 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 štúdii ESTEEM 1 bolo pacientom randomizovaným do skupiny liečenej apremilastom na začiatku štúdie, ktorí nedosiahli odpoveď PASI-75 v 32. týždni, povolené používať súbežne lokálnu terapiu a/alebo UVB fototerapiu medzi 32. až 52. týždňom. Z týchto pacientov 12 % dosiahlo odpoveď PASI-75 v 52. týždni pri liečbe apremilastom v kombinácii s lokálnou liečbou a/alebo fototerapiou.

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

V 16. týždni štúdií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 bolo u pacientov liečených apremilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ($p < 0,0001$ pre obe štúdie) pozorované významné zlepšenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky s minimálne stredne ťažkou závažnosťou (≥ 3), merané podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli čisté (0) alebo minimálne (1) globálne hodnotenie psoriázy v oblasti vlasovej pokožky lekárom (*Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*, ScPGA). Zlepšenia boli vo všeobecnosti zachované u účastníkov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom až do 52. týždňa (tabuľka 6).

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 5). Zlepšenie DLQI bolo zachované až do 52. týždňa, v prípade pacientov, ktorí boli znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom v 32. týždni (tabuľka 6). Okrem toho bolo v štúdii 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 so 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 predlžených štúdiách s apremilastom boli vo všeobecnosti porovnateľné s 52-týždňovými štúdiami.

Pediatrická psoriáza
Multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie (SPROUT) sa uskutočnilo u 245 pediatrických účastníkov vo veku 6 až 17 rokov (vrátane) so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Zaradení účastníci mali skóre sPGA ≥ 3 (stredne závažné alebo závažné ochorenie), postihnutie BSA ≥ 10 % a skóre PASI ≥ 12, pričom psoriáza bola nedostatočne kontrolovaná alebo nevhodná na lokálnu liečbu.

Účastníci boli randomizovaní v pomere 2 : 1 buď na liečbu apremilastom (n = 163), alebo placebom (n = 82) počas 16 týždňov. Účastníci s východiskovou hmotnosťou 20 kg až < 50 kg dostávali apremilast 20 mg dvakrát denne alebo placebo dvakrát denne a účastníci s východiskovou hmotnosťou ≥ 50 kg dostávali apremilast 30 mg dvakrát denne alebo placebo dvakrát denne. V 16. týždni sa skupina s placebom zmenila na skupinu dostávajúcu apremilast (s dávkou podľa východiskovej hmotnosti) a skupina s apremilastom pokračovala v užívaní lieku (podľa pôvodného zaradenia dávkovania) až do 52. týždňa. Účastníci mali povolené používať lokálne kortikosteroidy s nízkou účinnosťou alebo slabé lokálne kortikosteroidy na tvár, podpazušie a slabiny a hydratačné prípravky na kožu bez obsahu liečiva len na telesné lézie.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel účastníkov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď sPGA (definovanú ako skóre čisté [0] alebo minimálne [1] s najmenej 2-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote). Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol podiel účastníkov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď PASI-75 (aspoň 75 % zníženie skóre PASI oproti východiskovému stavu). Medzi ďalšie koncové ukazovatele v 16. týždni patrili podiely účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď PASI-50 (aspoň 50 % zníženie skóre PASI oproti východiskovému stavu), odpoveď PASI-90 (aspoň 90 % zníženie skóre PASI oproti východiskovému stavu) a odpoveď detského dermatologického indexu kvality života (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) (celkové skóre CDLQI 0 alebo 1), percentuálna zmena postihnutej BSA oproti východiskovému stavu, zmena skóre PASI oproti východiskovému stavu a zmena celkového skóre CDLQI oproti východiskovému stavu.

Vek zaradených účastníkov sa pohyboval od 6 do 17 rokov, pričom medián veku bol 13 rokov; 41,2 % účastníkov bolo vo veku 6 až 11 rokov a 58,8 % účastníkov bolo vo veku 12 až 17 rokov. Priemerné východiskové postihnutie BSA bolo 31,5 % (medián 26,0 %), priemerné východiskové skóre PASI bolo 19,8 (medián 17,2) a podiel účastníkov s východiskovým skóre sPGA 3 (stredne závažné) bol 75,5 % a so skóre sPGA 4 (závažné) 24,5 %. Zo zaradených účastníkov 82,9 % nebolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou, 82,4 % predtým neabsolvovalo fototerapiu a 94,3 % nepodstúpilo predtým biologickú liečbu. Výsledky účinnosti v 16. týždni sú uvedené v tabuľke 7.

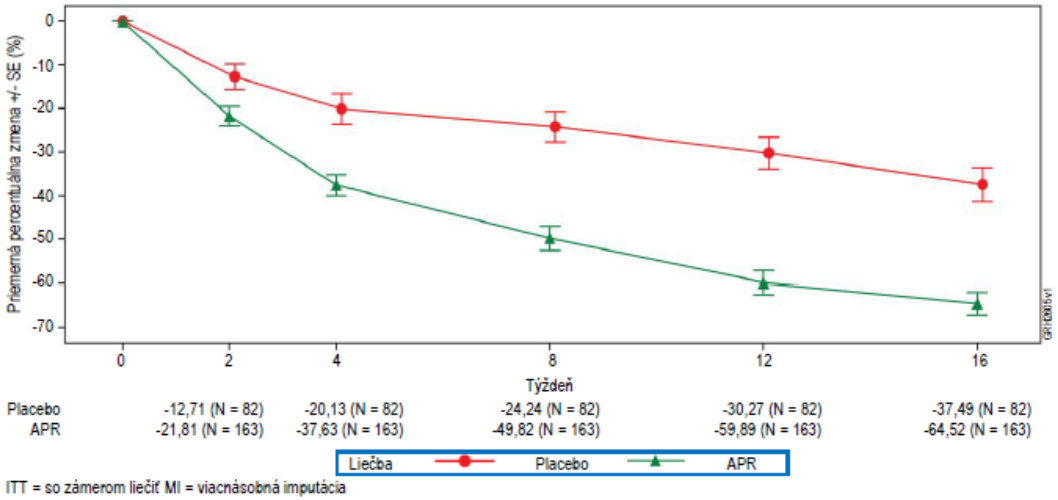
Tabuľka 7. Výsledky účinnosti v 16. týždni u pediatrických pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (populácia ITT)

	SPROUT	
Koncový ukazovateľ[a]	**Placebo**	**Apremilast**
Počet randomizovaných účastníkov	**N = 82**	**N = 163**
Odpoveď sPGA[b]	11,5 %	33,1 %
Odpoveď PASI-75[b]	16,1 %	45,4 %
Odpoveď PASI-50[b]	32,1 %	70,5 %
Odpoveď PASI-90[b]	4,9 %	25,2 %
Percentuálna zmena postihnutej BSA oproti východiskovému stavu[c]	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Zmena skóre CDLQI oproti východiskovému stavu[c, d]	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Počet účastníkov s východiskovým skóre CDLQI ≥ 2	**N = 76**	**N = 148**
Odpoveď CDLQI[b]	31,3 %	35,4 %

BSA = plocha povrchu tela; CDLQI = detský dermatologický index kvality života; ITT = so zámerom liečiť; PASI = index závažnosti plochy psoriázy; sPGA = statické globálne hodnotenie lekárom;
[a] apremilast 20 alebo 30 mg dvakrát denne vs. placebo v 16. týždni; p-hodnota < 0,0001 pre odpoveď sPGA a odpoveď PASI-75, nominálna p-hodnota < 0,01 pre všetky ostatné koncové ukazovatele okrem odpovede CDLQI (nominálna p-hodnota 0,5616)
[b] podiel účastníkov, ktorí dosiahli odpoveď
[c] priemer najmenších štvorcov +/- štandardná chyba
[d] 0 = najlepšie skóre, 30 = najhoršie skóre

Priemerná percentuálna zmena celkového skóre PASI oproti východiskovej hodnote u účastníkov liečených apremilastom a placebom počas placebom kontrolovanej fázy je uvedená na obrázku 2.

Obrázok 2. Percentuálna zmena celkového skóre PASI oproti východiskovému stavu po 16. týždeň (populácia ITT; MI)



U pacientov pôvodne randomizovaných na apremilast sa odpoveď sPGA, odpoveď PASI-75 a ostatné koncové ukazovatele dosiahnuté v 16. týždni udržali až do 52. týždňa.

Behçetova choroba
Bezpečnosť a účinnosť apremilastu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii 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 aneuryzma pľúcnej tepny), boli vylúčení.

Celkovo 207 pacientov s BD bolo randomizovaných v pomere 1:1 na užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne (n = 104) alebo placeba (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 skríningu a randomizácie: priemerný východiskový počet orálnych vredov bol 4,2 v skupine užívajúcej apremilast a 3,9 v skupine užívajúcej placebo.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) pri počte orálnych vredov od východiskového stavu po 12. týždeň. K sekundárnym koncovým ukazovateľom patrili ďalšie merania orálnych vredov: bolesť pri orálnych vredoch meraná prostredníctvom analógovej vizuálnej

škály (VAS); podiel pacientov bez výskytu orálnych vredov (úplná odpoveď); dĺžka času po začiatok vymiznutia orálnych vredov a podiel pacientov s vymiznutím orálnych vredov do 6. týždňa a podiel pacientov stále bez výskytu orálnych vredov pri každej návšteve po dobu ďalších najmenej 6 týždňov počas 12-týždňovej fázy placebom kontrolovanej liečby. K ďalším koncovým ukazovateľom patrili výsledky na základe skóre aktivity Behçetovho syndrómu (*Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), formulára aktuálnej aktivity BD (*BD Current Activity Form*, BDCAF) vrátane skóre indexu aktuálnej aktivity BD (*BD Current Activity Index*, BDCAI), vnímania aktivity ochorenia pacientom, celkového vnímania aktivity ochorenia klinickým lekárom a dotazníka na zistenie kvality života pri BD (*BD Quality of Life Questionnaire*, BD QoL).

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

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

Tabuľka 8. Klinická odpoveď orálnych vredov v 12. týždni v štúdii RELIEF (populácia ITT)

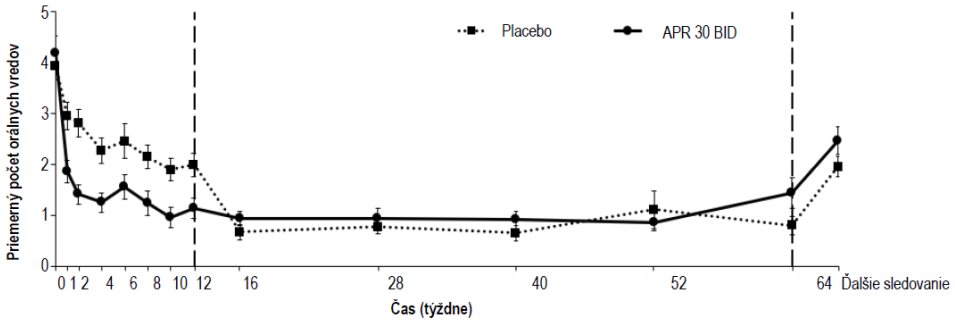
Koncový ukazovateľ[a]	**Placebo N = 103**	**Apremilast 30 mg BID N = 104**
AUC[b] pri počte orálnych vredov od východiskového stavu po 12. týždeň (MI)	LS priemer 222,14	LS priemer 129,54
Zmena oproti východiskovému stavu v bolesti pri orálnych vredoch meranej prostredníctvom VAS[c] v 12. týždni (MMRM)	LS priemer –18,7	LS priemer –42,7
Podiel účastníkov s vymiznutím orálnych vredov (bez výskytu orálnych vredov) do 6. týždňa, a ktorí sú stále bez výskytu orálnych vredov pri každej návšteve po dobu ďalších najmenej 6 týždňov počas 12-týždňovej fázy placebom kontrolovanej liečby	4,9 %	29,8 %
Medián dĺžky času (týždne) po vymiznutie 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 porovnaniach apremilastu s placebom
[b] AUC = plocha pod krivkou
[c] VAS = analógová vizuálna škála; 0 = žiadna bolesť, 100 = najhoršia bolesť, aká môže byť
[d] čiastočná odpoveď orálnych vredov = počet orálnych vredov znížených o ≥ 50 % oproti východiskovému stavu (exploračná analýza); nominálna p-hodnota – < 0,0001

Spomedzi 104 pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne v tejto liečbe zotrvalo v 64. týždni 75 pacientov (približne 72 %). Významné zníženie priemerného počtu orálnych vredov a bolesti pri orálnych vredoch sa pozorovalo v skupine liečenej 30 mg apremilastu dvakrát denne v porovnaní so skupinou liečenou 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 štúdii, sa zmiernenie orálnych vredov a bolesti pri orálnych vredoch udržalo po 64. týždeň (obrázok 3 a 4).

U pacientov pôvodne randomizovaných na užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne, ktorí zotrvali v štúdii, 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).

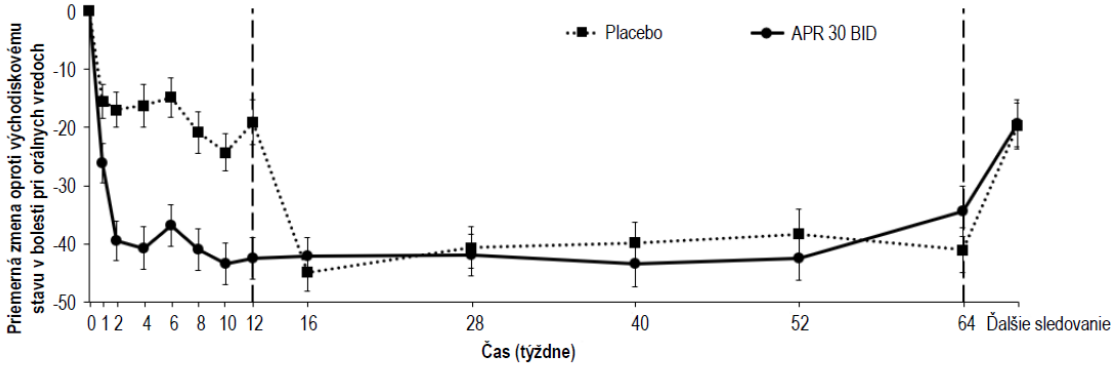
Obrázok 3. Priemerný počet orálnych vredov podľa časového bodu po 64. týždeň (populácia ITT; DAO)



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 4. 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.

<u>Zmiernenia celkovej aktivity Behçetovej choroby</u>
Apremilast 30 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom preukázal významné zníženie celkovej aktivity ochorenia, čo sa potvrdilo priemernou zmenou oproti východiskovému stavu v 12. týždni v BSAS ($p < 0,0001$) a v BDCAF (BDCAI, vnímanie aktivity ochorenia pacientom a celkové

vnímanie aktivity ochorenia klinickým lekárom; p-hodnoty ≤ 0,0335 pri všetkých troch komponentoch).
U pacientov pôvodne randomizovaných pre užívanie 30 mg apremilastu dvakrát denne, ktorí zotrvali v štúdii, 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 štúdii, sa zlepšenie v kvalite života pri BD udržalo v 64. týždni.

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s apremilastom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s Behçetovou chorobou a psoriatickou artritídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

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 účastníkov 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 jedinej z ciest ovplyvňujúcej klírens pravdepodobne nespôsobí výrazné liekové interakcie. Oxidatívny metabolizmus apremilastu je primárne sprostredkovaný CYP3A4 s menším prispením CYP1A2 a CYP2A6. Apremilast je hlavnou cirkulujúcou zložkou po perorálnom podaní. Apremilast prechádza rozsiahlou biotransformáciou s iba 3 % podanej materskej zlúčeniny vylúčenými v moči a 7 % vylúčenými v stolici. Hlavný cirkulujúci neaktívny metabolit je glukuronidový konjugát *O*-demetylovaného apremilastu (M12). Keďže apremilast je substrátom CYP3A4, jeho expozícia sa znižuje pri súčasnom podávaní s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4.

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

In vitro je apremilast substrátom a slabým inhibítorom P-glykoproteínu (IC50 > 50 µmol/l), avšak klinicky relevantné liekové interakcie sprostredkované P-glykoproteínom (P-gp) sa neočakávajú.

In vitro má apremilast malý alebo nemá žiadny inhibičný účinok (IC50 > 10 µmol/l) na organický aniónový transportér (OAT) 1 a OAT3, organický katiónový 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 účastníkov 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 vylúčenej ako apremilast v moči a 7 % v stolici.

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

Pediatrickí pacienti
Farmakokinetika apremilastu sa hodnotila v klinickom skúšaní u účastníkov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou pri odporúčanom pediatrickom dávkovacom režime (pozri časť 5.1). Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že expozícia apremilastu v ustálenom stave (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientov, ktorí dostávali pediatrický dávkovací režim (20 mg alebo 30 mg dvakrát denne, na základe telesnej hmotnosti), bola podobná expozícii v ustálenom stave u dospelých pacientov pri dávke 30 mg dvakrát denne.

Porucha funkcie obličiek
Neexistuje žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike apremilastu medzi dospelými pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, a porovnateľnými zdravými účastníkmi (N = 8 pre každý). Výsledky potvrdzujú, že žiadna úprava dávkovania nie je nutná u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

U 8 dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorým bola podaná jedna dávka 30 mg apremilastu, sa AUC apremilastu zvýšila približne o 89 % a C_{max} približne o 42 %. U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR nižší ako 30 ml/min/1,73 m2 alebo CLcr < 30 ml/min) sa má znížiť dávka apremilastu na 30 mg jedenkrát denne. U pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má dávka apremilastu znížiť na 30 mg jedenkrát denne u detí s hmotnosťou najmenej 50 kg a na 20 mg jedenkrát denne u detí s hmotnosťou od 20 kg do menej ako 50 kg (pozri časť 4.2).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

V kombinovanej štúdii 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 gravidity nebola

ovplyvnená. Hladina bez pozorovaného účinku (*No Observed Effect Level*, NOEL) pre fertilitu samíc bola 10 mg/kg/deň (1,0-násobok klinickej expozície).

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

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

Pre- a postnatálny vývoj
V prenatálnej a postnatálnej štúdii 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 (≥ 4,0-násobok klinickej expozície) bolo pozorované zvýšenie perinatálnej a postnatálnej mortality mláďat a zníženie telesnej hmotnosti mláďat počas prvého týždňa laktácie.

Neboli zistené žiadne účinky apremilastu na trvanie gravidity, počet gravidných myší na konci obdobia gravidity, počet myší, ktoré porodili mláďatá, ani žiadny vplyv na vývoj mláďat po 7. dni po pôrode. Je pravdepodobné, že účinky na vývoj mláďat pozorované počas prvého týždňa postnatálneho 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 postnatálneho obdobia; v priebehu zostávajúceho obdobia pred a po odstavení neboli pozorovaní žiadne účinky súvisiace s apremilastom, vrátane parametrov pohlavného dozrievania, chovania, párenia, fertility a maternice. NOEL u myší pre toxicitu pre matky a F1 generáciu bola 10 mg/kg/deň (1,3-násobok klinickej hodnoty AUC).

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
mikrokryštalická celulóza

monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
manitol (E 421)
stearát horečnatý

Filmový obal
polyvinylalkohol (E 1203)
uhličitan vápenatý (E 170)
makrogol 3350 (E 1521)
mastenec (E 553b)
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)
indigotín (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/PVDC/Al fólie v baleniach po 56 a 168 tabliet.

alebo

Blistre z OPA/Al/PVC/Al fólie v baleniach po 56 a 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.
E. Belluša 6752/4
921 01 Piešťany
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0406/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026