

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Apremilast STADA 10 mg filmsko obložene tablete
Apremilast STADA 20 mg filmsko obložene tablete
Apremilast STADA 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Apremilast STADA 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg apremilasta.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 42 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Apremilast STADA 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg apremilasta.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 85 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Apremilast STADA 30 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg apremilasta.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 127 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Apremilast STADA 10 mg filmsko obložene tablete
Roza, ovalne, bikonveksne (8 mm dolžine in 4 mm širine).

Apremilast STADA 20 mg filmsko obložene tablete
Rjave, ovalne, bikonveksne (10 mm dolžine in 5 mm širine).

Apremilast STADA 30 mg filmsko obložene tablete
Bež, ovalne, bikonveksne (13 mm dolžine in 6 mm širine).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriatični artritis

Zdravilo Apremilast STADA, samo ali v kombinaciji z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARDs - *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*), je indicirano za zdravljenje aktivnega

psoriatičnega artritisa (PsA) pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na predhodno zdravljenje z DMARD ali ga niso prenašali (glejte poglavje 5.1).

Psoriza

Zdravilo Apremilast STADA je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psorize v plakih (PSOR) pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali, je pri njih kontraindicirano ali ne prenašajo drugih vrst sistemskega zdravljenja, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo A (PUVA).

Pediatrična psoriza

Apremilast je indiciran za zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, ki imajo telesno maso najmanj 20 kg ter so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Behçetova bolezen

Zdravilo Apremilast STADA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z razjedami v ustih, povezanimi z Behçetovo boleznijo (BB), ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Apremilast STADA morajo uvesti specialisti, ki imajo izkušnje v diagnostiki in zdravljenju psorize, psoriatičnega artritisa ali Behçetove bolezni.

Odmerjanje

Odrasli bolniki s psoriatičnim artritism, psorizo ali Behçetovo boleznijo

Priporočeni odmerek apremilasta za odrasle bolnike je 30 mg peroralno dvakrat na dan. Potreben je začetni titracijski načrt, kot je prikazan v preglednici 1 v nadaljevanju.

Preglednica 1 Načrt titriranja odmerka za odrasle bolnike

1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan in naprej	
zjutraj	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo psorizo v plakih

Priporočeni odmerek apremilasta za pediatrične bolnike, stare 6 let in več, z zmerno do hudo psorizo v plakih se določi glede na telesno maso. Priporočeni odmerek apremilasta je 20 mg peroralno dvakrat dnevno za pediatrične bolnike s telesno maso od 20 kg do manj kot 50 kg in 30 mg peroralno dvakrat dnevno za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 50 kg po začetnem titracijskem načrtu, ki je prikazan v preglednici 2 v nadaljevanju.

Preglednica 2 Načrt titriranja odmerka za pediatrične bolnike

Telesna masa	1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan in naprej	
	zjutraj	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer
Od 20 kg do manj kot 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 ali več	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

*Za zdravilo Apremilast STADA ni na voljo pakiranj z odmerki, ki bi omogočala titracijo in vzdrževanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo od 20 kg do manj kot 50 kg. Zato pediatričnih bolnikov, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni mogoče zdraviti z zdravilom Apremilast STADA; namesto tega je treba uporabljati druga zdravila z apremilastom, ki ponujajo pakiranja s temi odmerki.

Vse indikacije (psoriza pri odraslih in otrocih, psoriatični artritis ter Behçetova bolezen)

Ponovno titriranje po začetnem titriranju ni potrebno.

Priporočeni odmerek apremilasta dvakrat dnevno je treba vzeti približno 12 ur narazen (zjutraj in zvečer), brez omejitev glede hrane.

Če bolnik izpusti odmerek, mora čimprej vzeti naslednji odmerek. Če je takrat že skoraj čas za naslednji odmerek, naj ne vzame izpuščenega odmerka in naj ob rednem času vzame naslednji odmerek.

Med ključnimi preskušnji so opazili največje izboljšanje v prvih 24 tednih zdravljenja PsA in PSOR ter v prvih 12 tednih zdravljenja BB. Če bolnik po tem obdobju ne kaže znakov, da mu zdravljenje koristi, je treba ponovno premisliti o zdravljenju. Bolnikov odziv na zdravljenje je treba ocenjevati v rednih presledkih.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom, psorizo ali Behçetovo boleznijo

Pri odraslih bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo enačbo) je treba zmanjšati odmerek apremilasta na 30 mg enkrat dnevno. Za začetno titriranje odmerka v tej skupini se priporoča, da se apremilast titrira samo zjutraj, kot je navedeno v preglednici 1, večerni odmerki pa naj se izpustijo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo psorizo

Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo enačbo) je priporočeno prilagajanje odmerka. Odmerek apremilasta je treba zmanjšati na 30 mg enkrat dnevno za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 50 kg in na 20 mg enkrat dnevno za pediatrične bolnike s telesno maso od 20 kg do manj kot 50 kg. Za začetno titriranje odmerka v teh skupinah se priporoča, da se apremilast titrira samo zjutraj, kot je navedeno v predhodni preglednici 2 za ustrezno kategorijo telesne mase, večerni odmerki pa naj se izpustijo.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost apremilasta nista bili dokazani pri otrocih, mlajših od 6 let ali s telesno maso, manjšo od 20 kg, z zmerno do hudo psorizo v plakih ali pri drugih pediatričnih indikacijah. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Apremilast STADA je za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele, da se prepreči poškodba filmske obloge, lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Driska, navzea in bruhanje

Iz obdobja trženja so poročali o hudi driski, navzei in bruhanju, povezanih z uporabo apremilasta. Največ dogodkov se je pojavilo v prvih nekaj tednih zdravljenja. V nekaterih primerih so bili bolniki hospitalizirani. Pri bolnikih, starih 65 let in več, obstaja večje tveganje za pojav zapletov. Če se pri bolniku pojavi huda driska, navzea ali bruhanje, bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z apremilastom.

Psihiatrične motnje

Apremilast je povezan s povečanim tveganjem za psihiatrične motnje, kot sta nespečnost, anksioznost, sprememba razpoloženja in depresivnost. Pri bolnikih z depresijo v anamnezi ali brez nje so opazili primere samomorilnih misli in vedenja, vključno s samomorom (glejte poglavje 4.8). Če bolniki poročajo o predhodnih ali obstoječih psihiatričnih simptomih ali v primeru načrtovanega sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo psihiatrične dogodke, je treba skrbno oceniti tveganja in koristi uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja z apremilastom. Bolnike in skrbnike je treba poučiti, naj o morebitnem spremenjenem vedenju ali razpoloženju in morebitnih samomorilnih mislih obvestijo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo. Če bolniki občutijo nove psihiatrične simptome oziroma se obstoječi poslabšajo, ali če se ugotovi, da imajo samomorilne misli ali so poskusili storiti samomor, se priporoča prekinitev zdravljenja z apremilastom.

Huda okvara ledvic

Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba odmerek zdravila Apremilast STADA zmanjšati na 30 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, s hudo okvaro ledvic je treba odmerek zmanjšati na 30 mg enkrat dnevno za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 50 kg in na 20 mg enkrat dnevno za pediatrične bolnike s telesno maso od 20 kg do manj kot 50 kg (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s premajhno telesno maso

Bolnike, ki imajo v začetku zdravljenja premajhno telesno maso, in pediatrične bolnike, ki imajo v začetku zdravljenja nizek indeks telesne mase ali je ta na meji, je treba v rednih presledkih spremljati glede njihove telesne mase. V primeru nerazložene in klinično pomembne izgube telesne mase mora te bolnike oceniti zdravnik, v poštev pride prekinitev zdravljenja.

Pomožne snovi

Laktoza: Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na priporočni odmerek (30 mg dvakrat na dan), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje močnega spodbujevalca encima citokrom P450 3A4 (CYP3A4), rifampicina, je povzročilo zmanjšanje sistemske izpostavljenosti apremilastu, kar lahko povzroči izgubo njegove učinkovitosti. Zato uporaba močnih spodbujevalcev encima CYP3A4 (npr. rifampicina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina in šentjanževke) z apremilastom ni priporočljiva. Sočasno dajanje apremilasta z večkratnimi odmerki rifampicina je povzročilo zmanjšanje površine pod krivuljo koncentracija-čas (AUC - *Area Under the Curve*) za približno 72 % in največje serumske koncentracije (C_{max}) apremilasta za približno 43 %. Izpostavljenost apremilastu se zmanjša, kadar ga dajemo sočasno z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicinom), kar lahko zmanjša klinični odziv.

V kliničnih študijah so dajali apremilast sočasno z lokalnim zdravljenjem (vključno s kortikosteroidi, šamponom s premogovim katranom in pripravki za lasišče s salicilno kislino) in s fototerapijo z UVB.

Med ketokonazolom in apremilastom ni bilo klinično pomembnih interakcij. Apremilast lahko dajemo sočasno z močnim zaviralcem CYP3A4, na primer ketokonazolom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ni bilo farmakokinetičnih interakcij med apremilastom in metotreksatom. Apremilast lahko dajemo sočasno z metotreksatom.

Med apremilastom in peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol in norgestimat, ni bilo farmakokinetičnih interakcij. Apremilast lahko dajemo skupaj s peroralnimi kontraceptivi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Preden se lahko uvede zdravljenje, je treba izključiti nosečnost. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo, da preprečijo morebitno nosečnost med zdravljenjem.

Nosečnost

Podatki o uporabi apremilasta pri nosečnicah so omejeni.

Apremilast je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Učinki apremilasta na nosečnost so vključevali izgubo zarodka in ploda pri miših in opicah in zmanjšano telesno maso ploda ter zapoznelo osifikacijo pri miših pri odmerkih, ki so bili večji od trenutno priporočenega največjega odmerka za človeka. Kadar je bila izpostavljenost živali 1,3-krat večja od klinične izpostavljenosti, takih učinkov niso opazili (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Apremilast so našli v mleku miši v obdobju laktacije (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se apremilast ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti, zato se apremilasta med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Pri ljudeh podatkov o plodnosti ni na voljo. V študijah na živalih niso ugotovili neželenih učinkov na plodnost pri mišjih samcih pri izpostavljenosti, ki je bila trikratnik klinične izpostavljenosti in pri mišjih samicah pri izpostavljenosti, ki je znašala 1-kratnik klinične izpostavljenosti. Za predklinične podatke o plodnosti glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Apremilast nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri apremilastu najpogosteje poročali pri zdravljenju odraslih s PsA in PSOR, so bolezní prebavil (GI), ki vključujejo drisko (15,7 %) in navzeo (13,9 %). Drugi neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo okužbe zgornjih dihal (8,4 %), glavobol (7,9 %) in tenzijski glavobol (7,2 %) in so večinoma blagi do zmerni.

Najpogosteje poročani neželeni učinki apremilasta pri zdravljenju odraslih z BB so driska (41,3 %), navzea (19,2 %), glavobol (14,4 %), okužba zgornjih dihal (11,5 %), bolečina v zgornjem delu trebuha (8,7 %), bruhanje (8,7 %) in bolečine v hrbtu (7,7 %) ter so večinoma blagi do zmerni.

Gastrointestinalni neželeni učinki se na splošno pojavijo v prvih 2 tednih zdravljenja in običajno izzvenijo v 4 tednih.

Preobčutljivostne reakcije opazijo občasno (glejte poglavje 4.3).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih, zdravljenih z apremilastom, so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti za vse neželene učinke. V razvrstitvah organskih sistemov in pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželene učinke zdravila so določili na podlagi podatkov, pridobljenih v programu kliničnega razvoja apremilasta in izkušenj po prihodu zdravila na trg pri odraslih bolnikih. Pogostnosti neželenih učinkov zdravila so tiste, o katerih so poročali v skupinah z apremilastom v štirih študijah faze III pri PsA (n = 1.945) ali v dveh študijah faze III pri PSOR (n = 1.184) ter v študiji faze III pri BB (n = 207) (največje pogostnosti iz enih ali drugih združenih podatkov so prikazane v preglednici 3).

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3 **Povzetek neželenih učinkov pri psoriatičnem artritisu (PsA), psoriasi (PSOR) in Behçetovi bolezni (BB)**

Organski sistem	Pogostnot	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba zgornjih dihal ^a
	pogosti	bronhitis nazofaringitis*
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit*
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost depresija.
	občasni	samomorilne misli in vedenje anksioznost sprememba razpoloženja
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol*, a
	pogosti	migrena* tenzijski glavobol*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska* navzea*
	pogosti	bruhanje* dispepsija pogosto iztrebljanje bolečina v zgornjem delu trebuha* gastroezofagealna refluksna bolezen
	občasni	krvavitev v prebavilih
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj urtikarija
	neznana pogostnost	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečina v hrbtu*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost

Organski sistem	Pogostnot	Neželeni učinek
Preiskave	občasni	zmanjšanje telesne mase

*O vsaj enem od teh neželenih učinkov so poročali, da je bil resen.

^a Pri PsA in PSOR je poročana naslednja pogostnost: pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Psihiatrične motnje

V kliničnih študijah in pri izkušnjah v obdobju trženja so poročali o občasni primerih samomorilnih misli in vedenja, o izvedenem samomoru pa so poročali v obdobju trženja. Bolnike in skrbnike je treba poučiti, naj o morebitnih samomorilnih mislih obvestijo zdravnika, ki je predpisal zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Izguba telesne mase

Telesno maso bolnikov so v kliničnih študijah merili rutinsko. Povprečno opaženo zmanjšanje telesne mase pri odraslih bolnikih s PsA in PSOR, ki so se zdravili z apremilastom do 52 tednov, je bila 1,99 kg. Skupno je 14,3 % bolnikov, ki so prejeli apremilast, opazilo zmanjšanje telesne mase za 5-10 %, medtem ko je 5,7 % bolnikov, ki so prejeli apremilast, opazilo izgubo telesne mase, večjo od 10 %. Nobeden od teh bolnikov ni imel očitnih kliničnih posledic, ki bi jih povzročila izguba telesne mase. V celoti je 0,1 % bolnikov, zdravljenih z apremilastom, prekinilo zdravljenje zaradi neželenega učinka zmanjšane telesne mase. Povprečno opaženo zmanjšanje telesne mase pri odraslih bolnikih z BB, ki so se 52 tednov zdravili z apremilastom, je bilo 0,52 kg. Skupno je 11,8 % bolnikov, ki so prejeli apremilast, opazilo zmanjšanje telesne mase za 5-10 %, medtem ko je 3,8 % bolnikov, ki so prejeli apremilast, opazilo zmanjšanje telesne mase za več kot 10 %. Izguba telesne mase ni pri nobenem od bolnikov povzročila pretiranih kliničnih posledic. Nobeden od bolnikov ni prekinil študije zaradi neželenega učinka zmanjšanja telesne mase.

Oglejte si tudi dodatna opozorila v poglavju 4.4 za bolnike, ki imajo v začetku zdravljenja premajhno telesno maso.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Izkušnje iz obdobja trženja kažejo, da lahko pri starejših bolnikih, starih ≥ 65 let, obstaja večje tveganje za pojav zapletov s hudo drisko, navzeo in bruhanjem (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Varnosti apremilasta pri bolnikih s PsA, PSOR ali BB, ki imajo okvaro jeter, niso ocenjevali.

Bolniki z okvaro ledvic

V kliničnih študijah PsA, PSOR ali BB je bil varnostni profil, ki so ga opazili pri bolnikih z blago okvaro ledvic, primerljiv tistemu pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s PsA, PSOR ali BB z zmerno ali hudo okvaro ledvic varnosti apremilasta v kliničnih študijah niso ocenjevali.

Pediatrični bolniki

Varnost apremilasta so ocenjevali v 52-tedenskem kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, z zmerno do hudo psorazio v plakih (študija SPROUT). Varnostni profil apremilasta, ki so ga opazili v študiji, je bil skladen z varnostnim profilom, predhodno ugotovljenim pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo psorazio v plakih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Apremilast so proučevali pri zdravih preskušancih v največjem celotnem dnevnem odmerku 100 mg (uporabljen v odmerku 50 mg dvakrat na dan) 4,5 dni brez znakov toksičnosti, ki bi omejevala odmere. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljamo glede vseh znakov ali simptomov neželenih učinkov in začnemo z ustreznim simptomatskim zdravljenjem. V primeru prevelikega odmerjanja se svetuje simptomatska in podporna oskrba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA32.

Mehanizem delovanja

Apremilast, peroralni nizkomolekularni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), deluje intracelularno z moduliranjem mreže mediatorjev, ki pospešujejo in zavirajo vnetje. PDE4 je fosfodiesteraza, specifična za ciklični adenozinmonofosfat (cAMP), in prevladujoča fosfodiesteraza v vnetnih celicah. Inhibicija PDE4 zviša koncentracijo intracelularnega cAMP, ki nato zmanjša vnetni odziv z moduliranjem ekspresije TNF- α , IL-23, IL-17 in drugih vnetnih citokinov. Ciklični AMP tudi modulira koncentracije protivnetnih citokinov, npr. IL-10. Ti mediatorji, ki pospešujejo in zavirajo vnetje, so vpleteni v psoriatični artritis in psoriaro.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je apremilast signifikantno moduliral plazemske koncentracije beljakovin IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 in TNF- α , ni jih pa popolnoma zaviral. Po 40 tednih zdravljenja z apremilastom sta se zmanjšali koncentraciji plazemskih beljakovin IL-17 in IL-23, koncentracija IL-10 pa se je zvečala. V kliničnih študijah pri bolnikih s psoriaro je apremilast zmanjšal debelino povrhnjice kožnih lezij, infiltracijo vnetnih celic in ekspresijo genov, ki pospešujejo vnetje, vključno s tistimi za inducibilno sintazo dušikovega oksida (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 in IL-8. V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so se zaradi Behçetove bolezni zdravili z apremilastom, so opazili značilno pozitivno povezavo med spremembo vrednosti TNF-alfa v plazmi in klinično učinkovitostjo, izmerjeno s številom razjed v ustih.

Apremilast, ki so ga dajali v odmerkih do 50 mg dvakrat dnevno, pri zdravih preskušancih ni podaljševal intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriatični artritis

Varnost in učinkovitost apremilasta so ovrednotili v treh podobno zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (študije PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3) pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA (≥ 3 otekli sklepi in ≥ 3 občutljivi sklepi) kljub predhodnemu zdravljenju z nizkomolekularnimi ali biološkimi DMARDs. V študije je bilo vključenih

1.493 bolnikov, ki so po randomizaciji prejeli placebo ali dvakrat dnevno apremilast 20 mg ali apremilast 30 mg.

Bolniki so imeli potrjeno diagnozo PsA vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študije. V študiji PALACE 3 so morali imeti bolniki tudi eno psoriatično kožno lezijo (vsaj 2 cm v premeru). Apremilast so uporabljali kot monoterapijo (34,8 %) ali v kombinaciji s stabilnimi odmerki nizkomolekularnih DMARDs (65,2 %). Bolniki so prejeli apremilast v kombinaciji z enim ali več od naslednjih zdravil: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg/teden, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/dan, 9,0 %) in leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/dan, 7,4 %). Sočasno zdravljenje z biološkimi DMARDs, vključno z zaviralci TNF, ni bilo dovoljeno. V te 3 študije vključeni bolniki so imeli vse podtipse PsA, vključno s simetričnim poliartritisom (62,0 %), asimetričnim oligoartritisom (26,9 %), artritisom distalnih interfalangealnih (DIP – *distal interphalangeal*) sklepov (6,2 %), artritisom mutilansom (2,7 %) in predominantnim spondilitisom (2,1 %). Vključili so tudi bolnike z entezopatijo (63 %) ali daktilitisom (42 %). Skupno 76,4 % bolnikov je bilo pred vključitvijo zdravljenih le z nizkomolekularnimi DMARDs, 22,4 % bolnikov pa se je prej zdravilo z biološkimi DMARDs, kar vključuje 7,8 % bolnikov, pri katerih predhodno zdravljenje z biološkim DMARD ni bilo uspešno. Mediana trajanja bolezni PsA je bila 5 let.

Na podlagi zasnove študij so v 16. tednu bolnike, pri katerih se število občutljivih in oteklih sklepov ni zmanjšalo vsaj za 20 %, opredelili kot neodzivne na zdravljenje. Bolnike na placebo, ki so jih opredelili za neodzivne na zdravljenje, so v razmerju 1:1 še enkrat slepo randomizirali na apremilast 20 mg dvakrat na dan ali 30 mg dvakrat na dan. Po 24 tednih so vsem preostalim bolnikom, ki so prejeli placebo, začeli dajati apremilast 20 mg ali 30 mg dvakrat na dan. Po 52 tednih zdravljenja so bolniki lahko nadaljevali z odprtim apremilastom v odmerku 20 mg ali 30 mg v dolgoročno podaljšanih študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3, tako da je zdravljenje v celoti trajalo do 5 let (260 tednov).

Primarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ACR 20 po American College of Rheumatology (ACR).

V 16. tednu je zdravljenje z apremilastom povzročilo signifikantno izboljšanje znakov in simptomov PsA, ocenjeno s kriteriji odziva po ACR 20, v primerjavi s placebom. Delež bolnikov, pri katerih je prišlo v 16. tednu zdravljenja z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno do odzivov ACR 20/50/70 (odzivi v študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 ločeno ter združeni podatki za študije PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3), je prikazan v preglednici 4. Odzivi ACR 20/50/70 so bili nadalje prisotni v 24. tednu zdravljenja.

Med bolniki, ki so bili v začetku randomizirani na zdravljenje z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno, so odzivi ACR 20/50/70 v združenih študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 trajali do 52. tedna zdravljenja (slika 1).

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ZDRUŽENE	
	placebo +/- DMARDs N = 168	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 168	placebo +/- DMARDs N = 159	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 162	placebo +/- DMARDs N = 169	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 167	placebo +/- DMARDs N = 496	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 497
N^a								
ACR 20^a								
16. teden	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
16. teden	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ZDRUŽENE	
N ^a	placebo +/- DMARDs N = 168	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 168	placebo +/- DMARDs N = 159	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 162	placebo +/- DMARDs N = 169	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 167	placebo +/- DMARDs N = 496	apremilast 30 mg dvakrat na dan +/- DMARDs N = 497
ACR 70								
16. teden	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

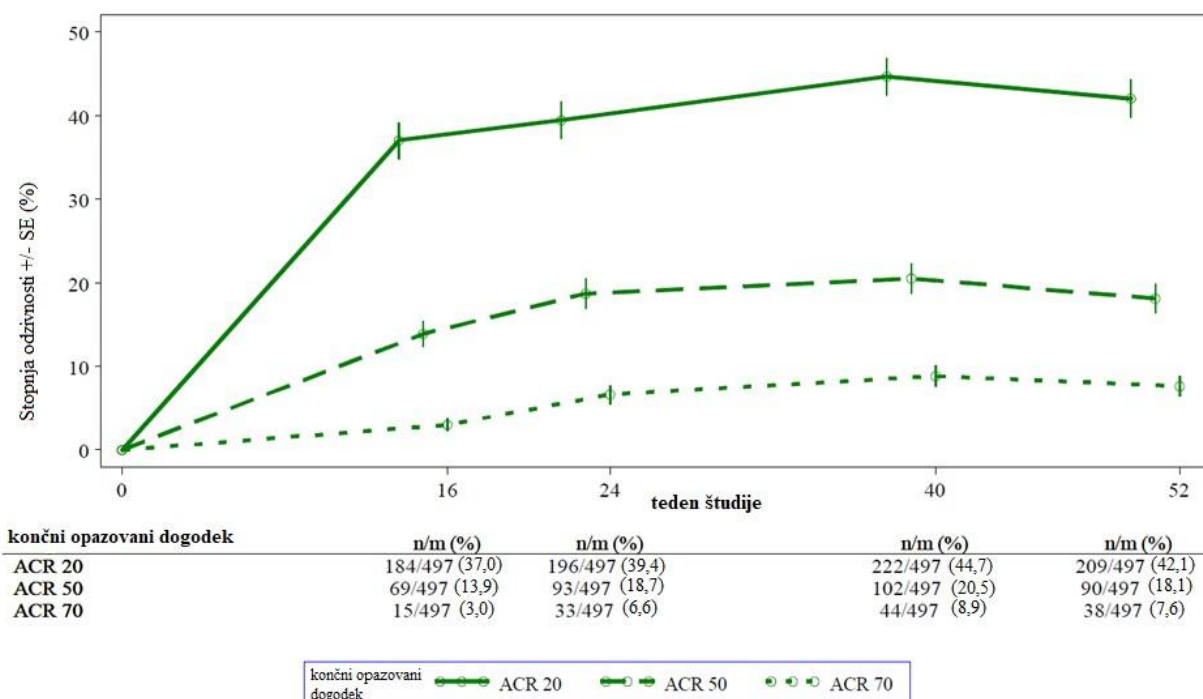
Preglednica 4 Delež bolnikov z odzivi po ACR v 16. tednu v študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 ločeno in združeni iz vseh treh študij.

* $p \leq 0,01$ za apremilast v primerjavi s placebom.

** $p \leq 0,001$ za apremilast v primerjavi s placebom.

^a N je število randomiziranih in zdravljenih bolnikov.

Slika 1 Delež bolnikov z odzivom ACR 20/50/70 do 52. tedna z analizo podatkov združenih študij PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 (NRI*)



*NRI: opredeljeni kot neodzivni (NRI - *None Responder Imputation*). Preskušance, ki so predčasno prekinili sodelovanje v študiji, in preskušance, ki niso imeli dovolj podatkov za dokončno opredelitev stopnje odziva na zdravljenje v določeni časovni točki, so opredelili kot neodzivne.

Od 497 bolnikov, ki so bili v začetku randomizirani na apremilast 30 mg dvakrat dnevno, se je 375 (75 %) bolnikov v 52. tednu še vedno zdravilo. Pri teh bolnikih so bili odzivi ACR 20/50/70 po 52 tednih 57 %, 25 % oziroma 11 %. Od 497 bolnikov, ki so bili v začetku randomizirani na apremilast 30 mg dvakrat na dan, se je 375 bolnikov (75 %) vključilo v dolgoročne podaljšane študije, in od teh se je 221 bolnikov (59 %) v 260. tednu še vedno zdravilo. Odzivi ACR so v dolgoročnih odprtih podaljšanih študijah trajali do 5 let.

Odzivi, ki so jih opazili v skupini, zdravljeni z apremilastom, so bili podobni pri bolnikih, ki niso in ki so sočasno prejeli DMARDs, vključno z MTX. Bolniki, predhodno zdravljeni z DMARDs ali biološkimi zdravili, ki so prejeli apremilast, so po 16 tednih dosegli večji odziv ACR 20 kot bolniki, ki so prejeli placebo.

Podobne odzive po ACR so opazili pri bolnikih z različnimi podtipi PsA, vključno z DIP. Pri bolnikih z artritisom mutilansom in prevladujočimi podtipi spondilitisa je bilo število premajhno za smiselno oceno.

V študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 so bila po 16 tednih izboljšanja na lestvici aktivnosti bolezni (DAS - *Disease Activity Scale*) 28 C-reaktivni protein (CRP) in v deležu bolnikov, ki so dosegli merila modificiranega odziva PsA (PsARC – *PsA Response Criteria*), večja v skupini z apremilastom v primerjavi s placebom (nominalna vrednost p je bila $p < 0,0004$ oziroma $p \leq 0,0017$). Ta izboljšanja so po 24 tednih še vedno trajala. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju z apremilastom, na katerega so bili randomizirani že v začetku študije, sta oba parametra, to je rezultat DAS28 (CRP) in odziv PsARC po 52 tednih še vedno trajala.

Pri bolnikih, zdravljenih z apremilastom, so v 16. in 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti, značilne za psoriatični artritis (npr. število oteklih sklepov, število bolečih/občutljivih sklepov, daktilitis in entezitis), in kožnih znakov psoriaze. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju z apremilastom, na katerega so bili randomizirani v začetku študije, je to izboljšanje po 52 tednih še vedno trajalo.

Klinični odzivi so trajali v istih parametrih periferne aktivnosti in v kožnih manifestacijah psoriaze v odprtih podaljšanih študijah do 5 let zdravljenja.

Telesne funkcije in z zdravjem povezana kakovost življenja

Bolniki, zdravljeni z apremilastom, so pokazali statistično signifikantno izboljšanje telesnih funkcij, ocenjeno s spremembo od izhodišča, s pomočjo indeksa invalidnosti vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI – *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) v primerjavi s placebom po 16 tednih v študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 in v združenih študijah. Izboljšanje rezultatov HAQ-DI je po 24 tednih še vedno trajalo.

Pri bolnikih, ki so bili v začetku randomizirani na zdravljenje z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno, je bila v 52. tednu v združeni analizi odprte faze študij PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 v tej skupini sprememba rezultata HAQ-DI od izhodišča -0,333.

V študijah PALACE 1, PALACE 2 in PALACE 3 so dokazali pomembno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja. Merili so spremembe v telesnem delovanju (PF - *Physical Functioning*) s pomočjo kratkega vprašalnika o zdravstvenem stanju, verzija 2 (SF-36v2), in funkcijsko oceno zdravljenja kronične bolezni – utrujenost (FACIT – utrujenost; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) pri bolnikih, zdravljenih z apremilastom v primerjavi s placebom, od izhodišča do 16. in 24. tedna. Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju z apremilastom, na katerega so bili randomizirani v začetku študije, se je izboljšanje telesnega delovanja in FACIT-utrujenost ohranilo do vključno 52. tedna.

Izboljšano telesno delovanje, ocenjeno s HAQ-DI in domeno SF36v2PF, in rezultati FACIT-utrujenost so trajali v odprtih podaljšanih študijah do 5 let zdravljenja.

Psoriza pri odraslih

Varnost in učinkovitost apremilasta so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom (študiji ESTEEM 1 in ESTEEM 2), v katerih je bilo vključenih vsega skupaj 1.257 bolnikov z zmerno do hudo psorizo v plakih, ki so imeli prizadete ≥ 10 % telesne površine (BSA - *Body Surface Area*), rezultat indeksa površine in jakosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , statično zdravnikovo splošno oceno (sPGA – *static Physician Global Assessment*) ≥ 3 (zmerna ali huda), in ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje.

Ti študiji sta bili do 32. tedna podobno oblikovani. V obeh študijah so bolnike randomizirali v razmerju 2:1 na apremilast 30 mg dvakrat dnevno ali placebo za 16 tednov (s placebom nadzorovana faza), od 16. do 32. tedna pa so vsi bolniki prejeli apremilast 30 mg dvakrat dnevno (vzdrževalna

faza). Med fazo odtegnitve randomiziranega zdravljenja (od 32. do 52. tedna) so bolnike, ki so bili prvotno randomizirani na apremilast in so dosegli vsaj 75-odstotno izboljšanje rezultata PASI (PASI 75) (ESTEEM 1) ali 50-odstotno izboljšanje rezultata PASI (PASI 50) (ESTEEM 2), v 32. tednu ponovno randomizirali na placebo oziroma na apremilast 30 mg dvakrat dnevno. Bolnike, ki so bili ponovno randomizirani na placebo in ki so izgubili odziv PASI 75 (ESTEEM 1) ali ki so izgubili odziv PASI 50 (ESTEEM 2) v 32. tednu v primerjavi z izhodiščem, so še enkrat zdravili z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno. Bolniki, ki do 32. tedna niso dosegli navedenega odziva PASI ali ki so bili v začetku randomizirani na placebo, so do 52. tedna ostali na apremilastu.

Ves čas študij je bila dovoljena uporaba šibkih lokalnih kortikosteroidov na obrazu, v pazduhah in dimljah, šampona s premogovim katranom in/ali pripravkov za lasišče s salicilno kislino. Preskušanci, ki do 32. tedna niso dosegli odziva PASI 75 v študiji ESTEEM 1 ali odziva PASI 50 v študiji ESTEEM 2, so smeli poleg zdravljenja z apremilastom 30 mg dvakrat dnevno uporabljati lokalna zdravila za psoriazo in/ali fototerapijo.

Po 52 tednih zdravljenja so lahko bolniki nadaljevali z odprtim apremilastom v odmerku 30 mg v dolgoročnem podaljšanju študij ESTEEM 1 in ESTEEM 2, tako da je zdravljenje v celoti trajalo do 5 let (260 tednov).

V obeh študijah je bil primarni končni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so do 16. tedna dosegli PASI 75. Najpomembnejši sekundarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli rezultat sPGA brez vidnih bolezenskih sprememb (0) ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb (1).

Srednji rezultat PASI v izhodišču je bil 19,07 (mediana 16,80), delež bolnikov z rezultatom sPGA 3 (zmerna) in 4 (huda) v izhodišču je bil 70,0 % oziroma 29,8 %, s povprečno BSA v izhodišču 25,19 % (mediana 21,0 %). Približno 30 % vseh bolnikov je prejelo predhodno fototerapijo, 54 % pa je prejelo predhodna konvencionalna sistemska in/ali biološka zdravila za zdravljenje psoriaze (z neuspehi zdravljenja vred), od tega jih je 37 % prejelo predhodno konvencionalno sistemsko zdravljenje, 30 % pa predhodno biološko zdravljenje. Približno ena tretjina bolnikov ni prejela predhodne fototerapije, konvencionalnega sistema ali biološkega zdravljenja. Vsega skupaj je 18 % bolnikov imelo anamnezo psoriatičnega artritisa.

Delež bolnikov, ki so dosegli odzive PASI 50, PASI 75 in PASI 90 ter rezultat sPGA brez vidnih bolezenskih sprememb (0) ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb (1), so prikazani v preglednici 5 v nadaljevanju. Zdravljenje z apremilastom je povzročilo signifikantno izboljšanje zmerne do hude psoriaze v plakih, na kar kaže delež bolnikov z odzivom PASI 75 po 16 tednih zdravljenja v primerjavi s placebom. Po 16 tednih zdravljenja je bilo dokazano tudi klinično izboljšanje, merjeno z odzivi sPGA, PASI 50 in PASI 90. Poleg tega je apremilast pokazal korist zdravljenja pri številnih manifestacijah psoriaze, vključno s pruritusom, psoriazo nohtov, psoriazo lasišča in merilih kakovosti življenja.

Preglednica 5 **Klinični odziv v 16. tednu v študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	placebo	30 mg dvakrat na dan APR*	placebo	30 mg dvakrat na dan APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d brez vidnih bolezenskih sprememb ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb, 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)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	placebo	30 mg dvakrat na dan APR*	placebo	30 mg dvakrat na dan APR*
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
odstotna sprememba BSA^c (%) povprečje ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
sprememba pruritusa VAS^f (mm), povprečje ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
sprememba DLQI^g, povprečje ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
sprememba SF-36 MCS^h, povprečje ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 za apremilast v primerjavi s placebom, razen za PASI 90 in spremembo v SF-36 MCS v študiji ESTEEM 2, kjer je bil p = 0,0042 oziroma p = 0,0078.

^a FAS = celotni nabor za analizo (*Full Analysis Set*)

^b LOCF = zadnje opazovanje preneseno naprej (*Last Observation Carried Forward*)

^c PASI = indeks površine in jakosti psoriaze (*Psoriasis Area and Severity Index*)

^d sPGA = statična zdravnikova splošna ocena (*Static Physician Global Assessment*)

^e BSA = telesna površina (*Body Surface Area*)

^f VAS = vizualna analogna lestvica (*Visual Analog Scale*); 0 = brez srbenja, 100 = močno srbenje

^g DLQI = dermatološki indeks kakovosti življenja (*Dermatology Life Quality Index*); 0 = brez vpliva, 30 = zelo velik vpliv

^h SF-36 MCS = kratek vprašalnik o zdravstvenem stanju s 36 postavkami, povzetek duševne komponente (*Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary*)

Klinično korist apremilasta so prikazali v več podskupinah, opredeljenih z izhodiščnimi demografskimi parametri in izhodiščnimi značilnostmi klinične bolezni (vključno s trajanjem psoriaze in bolniki z anamnezo psoriatičnega artritisa). Klinična koristnost apremilasta je bila dokazana tudi neodvisno od predhodne uporabe zdravil za psorazio in odziva na predhodna zdravila za psorazio. Podobne stopnje odzivnosti so ugotavljali v vseh podskupinah.

Odziv na apremilast je bil hiter, s signifikantno večjim izboljšanjem znakov in simptomov psoriaze po 2 tednih, vključno z odzivom PASI, neugodjem/bolečino v koži in pruritustom, v primerjavi s placebom. Na splošno so bolniki dosegli odzive PASI po 16 tednih, trajali pa so še po 32 tednih.

V obeh študijah je pri bolnikih, ki so jih ponovno randomizirali na apremilast po 32 tednih, povprečno odstotno izboljšanje PASI od izhodišča v fazi odtegnitve randomiziranega zdravljenja ostalo stabilno (preglednica 6).

Preglednica 6 Trajanje učinka med preskušanci, randomiziranimi na APR 30 dvakrat na dan v tednu 0 in ponovno randomiziranimi na APR 30 dvakrat na dan v 32. tednu do 52. tedna

	časovna točka	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		bolniki, ki so dosegli PASI 75 v 32. tednu	bolniki, ki so dosegli PASI 50 v 32. tednu
odstotna sprememba PASI od izhodišča, povprečje (%) ± SD^a	16. teden	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. teden	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. teden	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
sprememba DLQI od izhodišča, povprečje ± SD^a	16. teden	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. teden	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. teden	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
razmerje bolnikov s PGA psoriaze lasišča (ScPGA) 0 ali 1, n/N (%)^b	16. teden	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. teden	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. teden	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Vključuje preskušance, ki so bili po 32 tednih ponovno randomizirani na APR 30 dvakrat na dan z izhodiščno vrednostjo in s po-izhodiščno vrednostjo v ocenjevanem tednu študije.

^b N temelji na preskušancih z zmerno ali hudo psoriazo lasišča v izhodišču, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na APR 30 dvakrat na dan. Preskušance z manjkajočimi podatki so upoštevali, kot da se niso odzvali na zdravljenje.

V študiji ESTEEM 1 je imelo približno 61 % bolnikov, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na apremilast, po 52 tednih odziv PASI 75. Od bolnikov z odzivom vsaj PASI 75, ki so jih po 32 tednih med fazo odtegnitve randomiziranega zdravljenja ponovno randomizirali na placebo, jih je po 52 tednih 11,7 % imelo odziv PASI 75. Mediani čas do izgube odziva PASI 75 pri bolnikih, ponovno randomiziranih na placebo, je bil 5,1 tedna.

V študiji ESTEEM 2 je imelo približno 80,3 % bolnikov, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na apremilast, po 52 tednih odziv PASI 50. Od bolnikov z odzivom vsaj PASI 50, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na placebo, jih je po 52 tednih 24,2 % imelo odziv PASI 50. Mediani čas do izgube 50 % njihovega izboljšanja PASI po 32 tednih je bil 12,4 tedna.

Po randomizirani odtegnitvi zdravljenja v 32. tednu je približno 70 % bolnikov v študiji ESTEEM 1 in 65,6 % bolnikov v študiji ESTEEM 2 po ponovni uvedbi zdravljenja z apremilastom spet pridobilo odziv PASI 75 (ESTEEM 1) ali PASI 50 (ESTEEM 2). Zaradi zasnove študije je bilo trajanje ponovnega zdravljenja spremenljivo in je trajalo od 2,6 do 22,1 tedna.

V študiji ESTEEM 1 je bilo bolnikom, ki so bili v začetku študije randomizirani na apremilast in ki po 32 tednih niso dosegli odziva PASI 75, dovoljeno med 32. in 52. tednom sočasno uporabljati zdravila za lokalno zdravljenje in/ali UVB fototerapijo. Od teh bolnikov jih je 12 % doseglo odziv PASI 75 po 52 tednih zdravljenja z apremilastom skupaj z zdravili za lokalno zdravljenje in/ali fototerapijo.

V študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 so pri bolnikih, ki so 16 tednov prejeli apremilast, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, opazili pomembno izboljšanje psoriaze nohtov, izmerjene s povprečno odstotno spremembo indeksa izraženosti psoriaze nohtov (*Nail Psoriasis Severity Index* - NPSI) od izhodišča ($p < 0,0001$ oziroma $p = 0,0052$). Nadaljnje izboljšanje psoriaze nohtov so ugotovili v 32. tednu pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z apremilastom.

V študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 so pri bolnikih, ki so prejeli apremilast, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, opazili pomembno izboljšanje psoriaze lasišča vsaj zmerne izraženosti (≥ 3), izmerjene z deležem bolnikov, ki so po 16 tednih dosegli zdravnikovo globalno oceno psoriaze lasišča (ScPGA) brez vidnih bolezenskih sprememb (0) ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb (1) ($p < 0,0001$ v obeh študijah). Izboljšanja so na splošno trajala pri preskušancih, ki so jih po 32 tednih ponovno randomizirali na apremilast, do 52. tedna (preglednica 6).

V študijah ESTEEM 1 in ESTEEM 2 so dokazali signifikantno izboljšanje kakovosti življenja, izmerjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology Life Quality Index*) in s SF-36v2MCS pri bolnikih, ki so prejeli apremilast, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 5). Pri preskušancih, ki so bili po 32 tednih ponovno randomizirani na apremilast, je izboljšanje DLQI trajalo do 52. tedna (preglednica 6). Poleg tega so v študiji ESTEEM 1 dosegli signifikantno izboljšanje indeksa v vprašalniku o delovnih omejitvah (WLQ-25, WLQ – *Work Limitations Questionnaire*) pri bolnikih, ki so prejeli apremilast, v primerjavi s placebom.

Od 832 bolnikov, ki so jih v začetku randomizirali na apremilast 30 mg dvakrat na dan, se je 443 bolnikov (53 %) vključilo v odprti podaljšani študiji ESTEEM 1 in ESTEEM 2, in od teh se je 115 bolnikov (26 %) v 260. tednu še vedno zdravilo. Pri bolnikih, ki so v odprtem podaljšanju študij ESTEEM 1 in ESTEEM 2 ostali na apremilastu, so izboljšanja na splošno trajala v rezultatu PASI, prizadeti telesni površini, srbenju, nohtih in merilih kvalitete življenja do 5 let.

Dolgoročno varnost apremilasta v odmerku 30 mg dvakrat na dan pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in psoriazo so ocenili za celotno trajanje zdravljenja do 5 let. Dolgoročne izkušnje v odprtih podaljšanih študijah z apremilastom so bile na splošno primerljive z 52-tedenskimi študijami.

Pediatrična psoriaza

Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje (SPROUT) je bilo izvedeno pri 245 pediatričnih preskušancih, starih od 6 do vključno 17 let, z zmerno do hudo psoriaro v plakih, ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko zdravljenje. Vključeni preskušanci so imeli rezultat sPGA ≥ 3 (zmerna ali huda bolezen), prizadete ≥ 10 % telesne površine in rezultat PASI ≥ 12 , s psoriaro, ki ni bila zadostno nadzorovana s topikalno terapijo ali ni bila primerna za topikalno terapijo.

Preskušanci so bili randomizirani v razmerju 2:1 na prejemanje bodisi apremilasta (n = 163) ali placeba (n = 82) za 16 tednov. Preskušanci z izhodiščno telesno maso od 20 kg do < 50 kg so prejeli apremilast 20 mg dvakrat dnevno ali placebo dvakrat dnevno, preskušanci z izhodiščno telesno maso ≥ 50 kg pa so prejeli apremilast 30 mg dvakrat dnevno ali placebo dvakrat dnevno. V 16. tednu je skupina s placebom prešla na prejemanje apremilasta (z odmerkom glede na izhodiščno telesno maso), skupina z apremilastom pa je ostala na zdravljenju z zdravilom (v skladu s prvotno določenim odmerjanjem) do konca 52. tedna. Preskušanci so smeli uporabljati šibke topikalne kortikosteroide na obrazu, v pazduhah in dimljah ter vlažilna sredstva za nego kože brez učinkovin samo za lezije po telesu.

Primarni opazovani dogodek je bil delež preskušancev, ki so dosegli odziv sPGA (opredeljen kot rezultat brez vidnih bolezenskih sprememb [0] ali skoraj brez vidnih bolezenskih sprememb [1] z izboljšanjem od izhodišča za najmanj 2 točki) v 16. tednu. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil delež preskušancev, ki so dosegli odziv PASI 75 (najmanj 75-odstotno izboljšanje rezultata PASI od izhodišča) v 16. tednu. Drugi opazovani dogodki v 16. tednu so vključevali deleže preskušancev, ki so dosegli odziv PASI 50 (najmanj 50-odstotno izboljšanje rezultata PASI od izhodišča), odziv PASI 90 (najmanj 90-odstotno izboljšanje rezultata PASI od izhodišča) in odziv po dermatološkem indeksu kakovosti življenja pri otrocih (CDLQI – *Children's Dermatology Life Quality Index*) (skupni rezultat CDLQI 0 ali 1), odstotno spremembo prizadete BSA od izhodišča, spremembo rezultata PASI od izhodišča ter spremembo skupnega rezultata CDLQI od izhodišča.

Starostni razpon vključenih preskušancev je bil od 6 do 17 let, z mediano starosti 13 let; 41,2 % preskušancev je bilo starih od 6 do 11 let, 58,8 % preskušancev pa od 12 do 17 let. Povprečna prizadeta BSA v izhodišču je bila 31,5 % (mediana 26,0 %), povprečni rezultat PASI v izhodišču je bil 19,8 (mediana 17,2), delež preskušancev z rezultatom sPGA 3 (zmerna) v izhodišču je bil 75,5 %, delež preskušancev z rezultatom sPGA 4 (huda) v izhodišču pa je bil 24,5 %. 82,9 % vključenih preskušancev ni prejelo predhodnega konvencionalnega sistemskega zdravljenja, 82,4 % jih ni prejelo predhodne fototerapije in 94,3 % jih pred tem še ni prejelo bioloških zdravil.

Rezultati učinkovitosti po 16 tednih so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7 Rezultati učinkovitosti po 16 tednih pri pediatričnih preskušancih z zmerno do hudo psoriaro v plakih (populacija ITT)

Opazovani dogodek ^a	SPROUT	
	placebo	apremilast
Število randomiziranih preskušancev	N = 82	N = 163
odziv sPGA ^b	11,5 %	33,1 %
odziv PASI-75 ^b	16,1 %	45,4 %
odziv PASI-50 ^b	32,1 %	70,5 %
odziv PASI-90 ^b	4,9 %	25,2 %
Odstotna sprememba prizadete BSA od izhodišča ^c	-21,82 $\pm$ 5,104	-56,59 $\pm$ 3,558

Sprememba rezultata CDLQI od izhodišča ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Število preskušancev z rezultatom CDLQI ≥ 2 v izhodišču	N = 76	N = 148
odziv CDLQI ^b	31,3 %	35,4 %

BSA = telesna površina (*Body Surface Area*); CDLQI = dermatološki indeks kakovosti življenja pri otrocih (*Children's Dermatology Life Quality Index*); ITT = z namenom zdravljenja (*Intent To Treat*); PASI = indeks površine in jakosti psoriaze (*Psoriasis Area and Severity Index*); sPGA = statična zdravnikova splošna ocena (*Static Physician Global Assessment*).

^a Apremilast 20 ali 30 mg dvakrat dnevno v primerjavi s placebom v 16. tednu; vrednost $p < 0,0001$ za odziv sPGA in odziv PASI 75, nominalna vrednost $p < 0,01$ za vse druge opazovane dogodke razen odziva CDLQI (nominalna vrednost $p = 0,5616$).

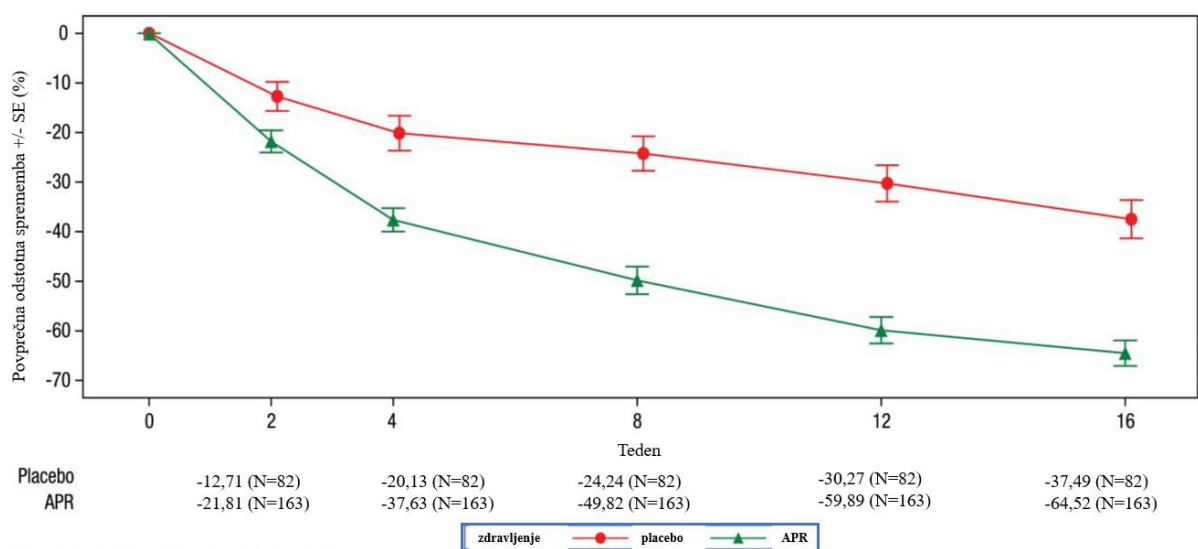
^b Delež preskušancev, ki so dosegli odziv.

^c Povprečni najmanjši kvadrati $\pm$ standardna napaka.

^d 0 = najboljši rezultat, 30 = najslabši rezultat.

Povprečna odstotna sprememba skupnega rezultata PASI od izhodišča pri preskušancih, ki so prejeli apremilast, in preskušancih, ki so prejeli placebo, med s placebom nadzorovano fazo je prikazana na sliki 2.

Slika 2 Odstotna sprememba skupnega rezultata PASI od izhodišča do konca 16. tedna (populacija ITT; MI)



ITT = z namenom zdravljenja (*Intent-to-Treat*); MI = multipla imputacija (*Multiple Imputation*)

Med bolniki, ki so bili prvotno randomizirani na apremilast, so se odziv sPGA, odziv PASI 75 in drugi opazovani dogodki, doseženi v 16. tednu, ohranili do konca 52. tedna.

Behçetova bolezen

Varnost in učinkovitost apremilasta sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (RELIEF) pri odraslih bolnikih z aktivno Behçetovo boleznijo (BB) z razjedami v ustih. Bolniki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim nebiološkim zdravilom za BB za razjede v ustih in so bili kandidati za sistemsko zdravljenje. Sočasno zdravljenje za BB ni bilo dovoljeno. Preučevana populacija je izpolnjevala merila za mednarodno študijsko skupino (ISG - *International Study Group*) za zdravljenje BB; v anamnezi so imeli kožne lezije (98,6 %), razjede spolovil (90,3 %), mišično-skeletne pojavne oblike (72,5 %), očesne pojavne oblike (17,4 %), pojavne oblike na osrednjem živčnem sistemu (9,7 %), pojavne oblike na prebavilih (9,2 %), epididimitis (2,4 %) in prizadetost žilja (1,4 %). Bolniki s hudo obliko BB, kar je opredeljeno kot bolniki z aktivno vpletenostjo pomembnega organa (npr. meningoencefalitis ali anevrizma pljučne arterije), so bili izločeni.

Skupno 207 bolnikov z BB je bilo randomiziranih v razmerju 1:1 v skupino, v kateri so 12 tednov prejeli apremilast 30 mg dvakrat na dan (n = 104), ali v skupino s placebom (n = 103) (s placebom nadzorovana faza), od 12. do 64. tedna pa so vsi bolniki prejeli apremilast 30 mg dvakrat na dan (faza aktivnega zdravljenja). Starostni razpon bolnikov je bil od 19 do 72 let, s povprečno starostjo 40 let. BB je povprečno trajala 6,84 let. Vsi bolniki so imeli v preteklosti ponavljajoče razjede v ustih, in sicer vsaj 2 razjedi v ustih ob presejanju in randomizaciji: povprečno izhodiščno število razjed v ustih je bilo 4,2 v skupini z apremilastom in 3,9 v skupini s placebom.

Primarni opazovani dogodek je bila površina pod krivuljo (AUC) za število razjed v ustih od izhodišča do 12. tedna. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali druga merila za razjede v ustih: vizualna analogna lestvica (VAS - *Visual Analog Scale*) bolečine zaradi razjed v ustih, delež bolnikov brez razjed v ustih (popolni odziv), čas do začetka izzvenenja razjed v ustih in delež bolnikov, pri katerih je bilo izzvenenje razjed v ustih doseženo do 6. tedna in ki niso imeli razjed v ustih ob nobenem obisku vsaj 6 dodatnih tednov med 12-tedensko fazo zdravljenja, nadzorovano s placebom. Drugi opazovani dogodki so vključevali oceno aktivnosti Behçetovega sindroma (BSAS - *Behçet's Syndrome Activity Score*), obliko trenutne aktivnosti BB (BDCAF - *Behçet's Disease Current Activity Form*), vključno z indeksom trenutne aktivnosti BB (BDCAI - *Behçet's Disease Current Activity Index*), bolnikovim dojemanjem aktivnosti bolezni, zdravnikovim splošnim dojemanjem aktivnosti bolezni in vprašalnikom o kakovosti življenja BB (BD QoL - *Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire*).

Merjenje razjed v ustih

Apremilast 30 mg dvakrat na dan je znatno izboljšal razjede v ustih, kar je pokazala vrednost AUC za število razjed v ustih od izhodišča do konca 12. tedna ($p < 0,0001$) v primerjavi s placebom.

Pri drugih merilih za razjede v ustih so se pomembne izboljšave pokazale v 12. tednu.

Preglednica 8 Klinični odziv razjed v ustih v 12. tednu v študiji RELIEF (populacija ITT)

Opazovani dogodek ^a	placebo N = 103	apremilast 30 mg dvakrat na dan N = 104
AUC ^b za število razjed v ustih od izhodišča do konca 12. tedna (MI)	povprečje LS 222,14	povprečje LS 129,54
Sprememba glede na izhodiščno vrednost bolečine zaradi razjed v ustih, merjeno z VAS ^c v 12. tednu (MMRM)	povprečje LS -18,7	povprečje LS -42,7
Delež oseb, pri katerih so se razjede v ustih razrešile (so bili brez razjed v ustih) do 6. tedna in so bili brez razjed v ustih ob vsakem obisku še vsaj 6 dodatnih tednov med 12-tedensko fazo zdravljenja, nadzorovano s placebom	4,9 %	29,8 %
Mediana časa (tedni) do razrešitve razjed v ustih med fazo zdravljenja, nadzorovano s placebom	8,1 tedna	2,1 tedna
Delež oseb s popolnim odzivom razjed v ustih v 12. tednu (NRI)	22,3 %	52,9 %
Delež oseb z delnim odzivom ^d razjed v ustih v 12. tednu (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = z namenom zdravljenja (*Intent To Treat*); LS = najmanjši kvadrati (*Least Squares*); MI = multipla imputacija; MMRM = model z mešanimi učinki za ponovljene ukrepe (*Mixed-effects Model for Repeated Measures*); NRI = opredeljeni kot neodzivni

^a p-vrednost < 0,0001 za apremilast v primerjavi s placebom

^b AUC = površina pod krivuljo

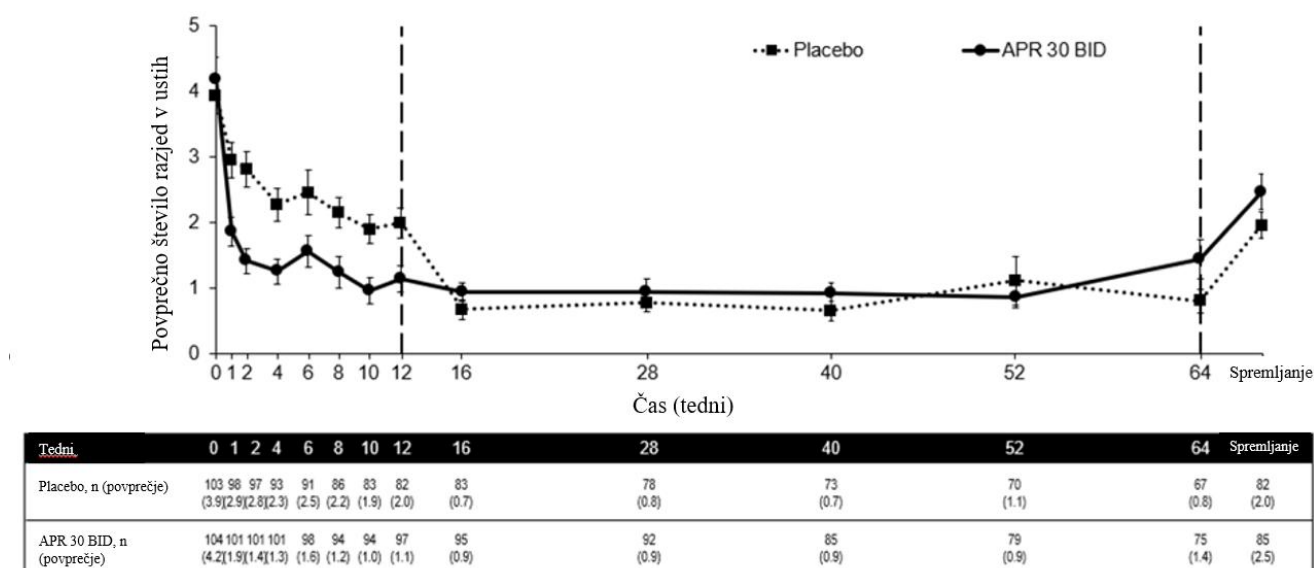
^c VAS = vizualna analogna lestvica; 0 = brez bolečine, 100 = najhujša možna bolečina

^d Delni odziv razjed v ustih = število razjed v ustih zmanjšano za ≥ 50 % po izhodišču (raziskovalna analiza); nominalna p-vrednost = < 0,0001

Od 104 bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani za apremilast 30 mg dvakrat na dan, je v 64. tednu na tem zdravljenju ostalo 75 bolnikov (približno 72 %). Pri skupini, ki je prejela apremilast 30 mg dvakrat na dan, so na vseh obiskih že od 1. tedna pa vse do konca 12. tedna opazili pomembno zmanjšanje povprečnega števila razjed v ustih ($p \leq 0,0015$) in bolečine v ustih zaradi razjed ($p \leq 0,0035$) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Med bolniki, ki so se stalno zdravili z apremilastom in so ostali v študiji, se je izboljšanje razjed v ustih in zmanjšanje bolečine v ustih zaradi razjed ohranilo do konca 64. tedna (sliki 3 in 4).

Med bolniki, ki so bili prvotno randomizirani za apremilast 30 mg dvakrat na dan in ki so ostali v študiji, so se deleži bolnikov s popolnim odzivom in delnim odzivom na razjede v ustih ohranili do konca 64. tedna (53,3 % oz. 76,0 %).

Slika 3 Povprečno število razjed v ustih glede na časovne točke do konca 64. tedna (populacija ITT; DAO)



ITT = z namenom zdravljenja; DAO = podatki iz opažanj (Data As Observed).

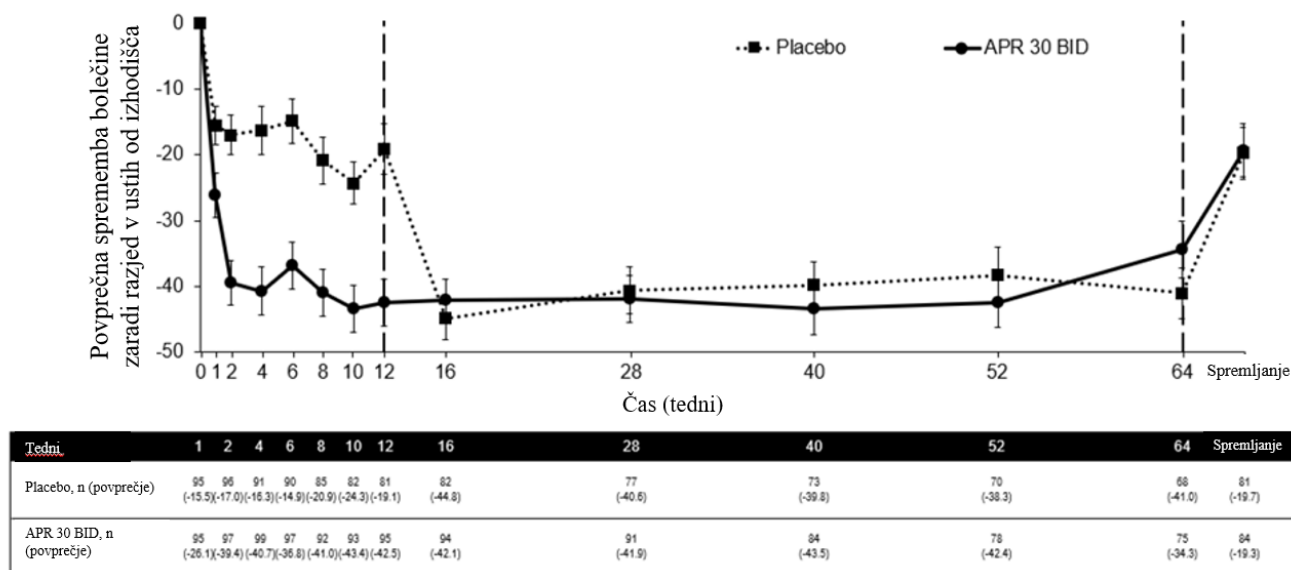
APR 30 BID = apremilast 30 mg dvakrat na dan.

Opomba: Placebo ali APR 30 mg BID pomeni skupino zdravljenja, v katero so bili bolniki randomizirani. Bolniki v skupini s placebom so prešli na APR 30 mg BID v 12. tednu.

Časovna točka za spremljanje je bila 4 tedne po zaključenem 64. tednu ali 4 tedne po tem, ko so bolniki prekinili zdravljenje pred 64. tednom.

Slika 4

Povprečna sprememba bolečine zaradi razjed v ustih na vizualni analogni lestvici od izhodišča po časovnih točkah do konca 64. tedna (populacija ITT; DAO)



APR 30 BID = apremilast dvakrat na dan; ITT = z namenom zdravljenja; DAO = podatki iz opažanj

Opomba: Placebo ali APR 30 mg BID pomeni skupino zdravljenja, v katero so bili bolniki randomizirani. Bolniki v skupini s placebom so prešli na APR 30 BID v 12. tednu.

Časovna točka za spremljanje je bila 4 tedne po zaključenem 64. tednu ali 4 tedne po tem, ko so bolniki prekinili zdravljenje pred 64. tednom.

Izboljšave splošne aktivnosti Behçetove bolezni

Apremilast 30 mg dvakrat na dan je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal celotno aktivnost bolezni, kar kažeta povprečna sprememba glede na izhodišče v 12. tednu po merilih BSAS ($p < 0,0001$) in BDCAF (BDCAI, bolnikovo dožemanje aktivnosti bolezni in zdravnikovo splošno dožemanje aktivnosti bolezni; p -vrednosti $\leq 0,0335$ za vse tri sestavine).

Pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani na apremilast 30 mg dvakrat na dan in ki so ostali v študiji, se je izboljšanje (povprečna sprememba glede na izhodišče) po merilih BSAS in BDCAF ohranilo v 64. tednu.

Izboljšave kakovosti življenja

Apremilast 30 mg dvakrat na dan je v primerjavi s placebom v 12. tednu znatno izboljšal kakovost življenja (QoL – *Quality of Life*), kar je razvidno iz vprašalnika BB QoL ($p = 0,0003$).

Med bolniki, ki so bili prvotno randomizirani na apremilast 30 mg dvakrat na dan in ki so ostali v študiji, se je izboljšanje po QoL za BB ohranilo v 64. tednu.

Pediatrični bolniki

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje apremilast, za eno ali več podskupin pediatrične populacije z Behçetovo boleznijo in psoriatičnim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Apremilast se dobro absorbira z absolutno peroralno biološko uporabnostjo približno 73 %, najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) pa nastopi v medianem času (t_{max}) približno 2,5 ur. Farmakokinetika

apremilasta je linearna, v območju odmerkov od 10 do 100 mg na dan se sistemska izpostavljenost zvečuje sorazmerno odmerku. Kopičenje je minimalno, če dajemo apremilast enkrat na dan, in približno 53 % pri zdravih preskušancih in 68 % pri bolnikih s psoriazo, kadar ga dajemo dvakrat na dan. Sočasno dajanje apremilasta s hrano ne spreminja njegove biološke uporabnosti, zato lahko apremilast dajemo s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Na beljakovine humane plazme se veže približno 68 % apremilasta. Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V_d) je 87 l, kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Apremilast se obsežno presnavlja z encimi CYP in s CYP neodvisnimi presnovnimi potmi, vključno z oksidacijo, hidrolizo in konjugacijo, kar kaže na to, da inhibicija ene same presnovne poti verjetno ne bo povzročila znatne interakcije med zdravili. Oksidativno presnovo apremilasta primarno posreduje CYP3A4, z manjšim prispevkom CYP1A2 in CYP2A6. Apremilast je glavna spojina, ki po peroralnem dajanju kroži v telesu. Apremilast se obsežno presnavlja, tako da v urinu prestrežemo le 3 % in v blatu le 7 % dane izhodne spojine. Poglavitni neaktivni presnovek je glukuronidni konjugat *O*-demetiliranega apremilasta (M12). Skladno s tem, da je apremilast substrat CYP3A4, se izpostavljenost apremilastu zmanjša, kadar ga dajemo sočasno z rifampicinom, ki je močan spodbujevalec CYP3A4.

In vitro apremilast ni zaviralec ali spodbujevalec encimov citokromom P450. Zato ni verjetno, da bi apremilast, ki ga dajemo sočasno s substrati encimov CYP, vplival na očistek in izpostavljenost aktivnim substancam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

In vitro je apremilast substrat in šibek zaviralec P-glikoproteina ($IC_{50} > 50 \mu M$), vendar ne pričakujemo, da bo prišlo do klinično pomembnih interakcij med zdravili, posredovanih s P-gp.

In vitro ima apremilast malo ali nič zaviralnega učinka ($IC_{50} > 10 \mu M$) na prenašalca organskih anionov (OAT)1 in OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT)2, polipeptidna prenašalca organskih anionov (OATP)1B1 in OATP1B3 ali na protein odpornosti proti raku dojke (BCRP) in ni substrat teh prenašalcev. Klinično pomembne interakcije med apremilastom in zdravili, ki so substrati ali zaviralci teh prenašalcev, niso verjetne.

Izločanje

Povprečni plazemski očistek apremilasta je pri zdravih preskušancih okrog 10 l/h, končni razpolovni čas izločanja pa približno 9 ur. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega apremilasta iz urina oziroma blata prestrežejo okrog 58 % oziroma 39 % radioaktivnosti, pri čemer je okrog 3 % oziroma 7 % prestreženega radioaktivnega odmerka v obliki apremilasta.

Starejši bolniki

Apremilast so proučevali pri mladih in starejših zdravih preskušancih. Izpostavljenost pri starejših osebah (starih 65 do 85 let) je okrog 13 % večja v AUC in okrog 6 % večja v C_{max} za apremilast kot pri mladih preskušancih (starih 18 do 55 let). V kliničnih preskušanjih je malo farmakokinetičnih podatkov za preskušance, starejše od 75 let. Prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih ni potrebno.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetika apremilasta je bila ocenjena v kliničnem preskušanju pri preskušancih, starih od 6 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazo v plakih, na priporočenem režimu odmerjanja za pediatrične bolnike (glejte poglavje 5.1). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je bila izpostavljenost (AUC in C_{max}) apremilastu v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih na režimu odmerjanja za pediatrične bolnike (20 mg ali 30 mg dvakrat dnevno, glede na telesno maso) podobna izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih bolnikih, ki so prejeli odmerek 30 mg dvakrat dnevno.

Okvara ledvic

Ni pomembnih razlik v farmakokinetiki apremilasta med odraslimi preskušanci z blago ali zmerno okvaro ledvic in primerljivimi zdravimi preskušanci (N = 8 vsakih). Rezultati so v prid trditvi, da pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri 8 odraslih preskušancih s hudo okvaro ledvic, ki so jim dali enkratni odmerek 30 mg apremilasta, se je AUC apremilasta zvečala za približno 89 % in C_{max} za približno 42 %. Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR manj kot 30 ml/min/1,73 m² ali CL_{Cr} < 30 ml/min) je treba zmanjšati odmerek apremilasta na 30 mg enkrat dnevno. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, s hudo okvaro ledvic je treba odmerek apremilasta zmanjšati na 30 mg enkrat dnevno za otroke s telesno maso najmanj 50 kg in na 20 mg enkrat dnevno za otroke s telesno maso od 20 kg do manj kot 50 kg (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Zmerna ali huda okvara jeter ne vpliva na farmakokinetiko apremilasta in njegovega glavnega presnovka M12. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ni znakov možne imunotoksičnosti, kožnega draženja ali fototoksičnosti.

Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

V študiji plodnosti mišjih samcev apremilast v peroralnih odmerkih 1, 10, 25 in 50 mg/kg/dan ni vplival na plodnost samcev; raven brez opaznega neželenega učinka (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*) za plodnost samcev je bila večja od 50 mg/kg/dan (3-kratna klinična izpostavljenost).

V združeni študiji toksičnosti za plodnost mišjih samic in razvoj zarodka in plodu s peroralnimi odmerki 10, 20, 40 in 80 mg/kg/dan so ugotovili podaljšanje estrusnih ciklov in podaljšanje časa do parjenja pri 20 mg/kg/dan in večjih odmerkih; kljub temu so se vse miši parile in pogostnost brejosti ni bila prizadeta. Raven brez opaznega učinka (NOEL – *No Observed Effect Level*) za plodnost samic je bila 10 mg/kg/dan (1,0-kratna klinična izpostavljenost).

Razvoj zarodka in plodu

V združeni študiji toksičnosti za plodnost mišjih samic in razvoj zarodka in plodu s peroralnimi odmerki 10, 20, 40 in 80 mg/kg/dan se je absolutna in/ali relativna masa srca pri samicah-materah zvečala pri 20, 40 in 80 mg/kg/dan. Zvečano število zgodnjih resorpcij in zmanjšano število osificiranih tarzalnih kosti so opazili pri 20, 40 in 80 mg/kg/dan. Zmanjšano maso plodov in zapoznelo osifikacijo supraokcipitalne kosti lobanje so ugotovili pri 40 in 80 mg/kg/dan. NOEL za mater in razvoj pri miših je bila 10 mg/kg/dan (1,3-kratna klinična izpostavljenost).

V študiji toksičnosti za razvoj zarodka in plodu pri opici so peroralni odmerki 20, 50, 200 in 1.000 mg/kg/dan povzročili z odmerkom povezane pogostejše prenatalne izgube (splave) pri odmerkih 50 mg/kg/dan in večjih odmerkih; nobenih učinkov, povezanih s predmetom testiranja, na prenatalne izgube niso opazili pri 20 mg/kg/dan (1,4-kratna klinična izpostavljenost).

Razvoj pred rojstvom in po rojstvu

V pre- in postnatalni študiji so dajali apremilast peroralno brejim mišjim samicam v odmerkih 10, 80 in 300 mg/kg/dan od 6. dneva gestacije (GD) do 20. dneva laktacije. Pri odmerku 300 mg/kg/dan so opazili zmanjšanje in zvečanje materine telesne mase in en primer smrti, povezan z oteženo skotitvijo mladičev. Telesne znake toksičnosti za mater, povezane s skotitvijo mladičev, so opazili tudi pri eni miši pri odmerku 80 mg/kg/dan in pri eni miši pri odmerku 300 mg/kg/dan. Pogostnejše peri- in postnatalne smrti mladičev in zmanjšano telesno maso mladičev v prvem tednu laktacije so opazili pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan ($\geq 4,0$ -kratna klinična izpostavljenost). Z apremilastom povezanih učinkov na trajanje brejosti, število brejih miši ob koncu obdobja brejosti, število miši, ki so skotile zarod, ali

kakšnih učinkov na razvoj mladičev od 7. dne po skotitvi naprej ni bilo. Verjetno so bili toksični učinki na razvoj mladičev, ki so jih opazili v prvem tednu postnatalnega obdobja, povezani z apremilastom (zmanjšana telesna masa in sposobnost za življenje mladičev) in/ali pomanjkanjem materine nege (pogostnejša odsotnost mleka v želodcu mladičev). Vse učinke na razvoj so opazili v prvem tednu postnatalnega obdobja; nobenih z apremilastom povezanih učinkov niso ugotovili med preostalimi obdobji pred odstavljanjem in po odstavljanju, vključno s spolnim dozorevanjem in parametri vedenja, parjenja, plodnosti in maternice. NOEL pri miših glede toksičnosti za mater in generacijo F1 je bila 10 mg/kg/dan (1,3-kratna klinična AUC).

Študije kancerogenosti

Študije kancerogenosti pri miših in podganah niso pokazale znakov kancerogenosti, povezane z zdravljenjem z apremilastom.

Študije genotoksičnosti

Apremilast ni genotoksičen. Apremilast ni induciral niti mutacij v Amesovem testu niti kromosomskih aberacij v limfocitih človeške periferne krvi v kulturi v prisotnosti ali odsotnosti presnovne aktivacije. Apremilast ni bil klastogen v mišjem mikronukleusnem testu *in vivo* v odmerkih do 2.000 mg/kg/dan.

Druge študije

Ni znakov možne imunotoksičnosti, kožnega draženja ali fototoksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

uprašena celuloza
laktoza monohidrat
kalcijev karbonat
predgelirani koruzni škrob
krospovidon
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

Apremilast STADA 10 mg filmsko obložene tablete
hidroksipropilmetilceluloza (E464)
makrogol (E1521)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Apremilast STADA 20 mg filmsko obložene tablete
hidroksipropilmetilceluloza (E464)
makrogol (E1521)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Apremilast STADA 30 mg filmsko obložene tablete
hidroksipropilmetilceluloza (E464)
makrogol (E1521)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Apremilast STADA 30 mg je na voljo v pretisnih omotih iz PVC/Alu folije, ki vsebujejo 56 ali 168 filmsko obloženih tablet, ali perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz PVC/Alu folije, ki vsebujejo 56 x 1 ali 168 x 1 filmsko obloženih tablet.

Zdravilo Apremilast STADA 10 mg, 20 mg in 30 mg je na voljo v pretisnih omotih iz PVC/Alu folije, ki vsebujejo 27 filmsko obloženih tablet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg), ali perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz PVC/Alu folije, ki vsebujejo 27 x 1 filmsko obloženih tablet (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03228/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 8. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 3. 2026