

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atrimil 10 mg potahované tablety
Atrimil 20 mg potahované tablety
Atrimil 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Atrimil 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg apremilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Atrimil 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg apremilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Atrimil 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg apremilastu.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Atrimil 10 mg potahované tablety

Růžové kulaté potahované tablety o průměru přibližně 6 mm.

Atrimil 20 mg potahované tablety

Žluté podlouhlé potahované tablety o rozměrech přibližně 11 × 6 mm.

Atrimil 30 mg potahované tablety

Hnědé až tmavě hnědé kulaté potahované tablety o průměru přibližně 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Psoriatická artritida

Přípravek Atrimil, samotný nebo v kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří

adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD (viz bod 5.1).

Psoriáza

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

Psoriáza u dětí

Přípravek Atrimil je indikován k léčbě středně závažné až závažné chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg, u nichž připadá v úvahu systémová léčba.

Behcetova nemoc

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou, psoriázou nebo Behcetovou nemocí

Doporučená dávka apremilastu u dospělých pacientů je 30 mg dvakrát denně perorálně. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v tabulce 1.

Tabulka 1. Plán titrace dávek u dospělých pacientů

1. den		2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pediatričtí pacienti se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

Doporučená dávka apremilastu u pediatrických pacientů ve věku od 6 let se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou vychází z tělesné hmotnosti. Doporučená dávka apremilastu je 20 mg dvakrát denně perorálně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg a 30 mg dvakrát denně perorálně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg, přičemž je nutno dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v tabulce 2.

Tabulka 2. Plán titrace dávek u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost	1. den	2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
	ráno	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer
od 20 kg do méně než 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 nebo více	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Všechny indikace (psoriáza u dospělých a dětí, psoriatická artritida, Behcetova nemoc)

Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

Doporučená dávka apremilastu dvakrát denně se má užívat v intervalu přibližně 12 hodin (ráno a večer), bez omezení příjmu potravin.

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

Přípravek Atrimil není dostupný ve velikostech balení potřebných pro zahájení a udržovací léčbu pacientů s hmotností od 20 kg do méně než 50 kg. Měl by být předepsán jiný vhodný léčivý přípravek obsahující apremilast.

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou, psoriázou nebo Behcetovou nemocí

U dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min dle odhadu pomocí vzorce dle Cockcrofta-Gaulta) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. Pro úvodní titraci dávky v této skupině se doporučuje apremilast titrovat pouze s využitím ranních dávek uvedených v tabulce 1 a večerní dávky vynechat (viz bod 5.2).

Pediatričtí pacienti se středně závažnou až závažnou psoriázou

U pediatrických pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ve věku od 6 let není nutná úprava dávkování. U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min dle odhadu pomocí vzorce dle Cockcrofta-Gaulta) ve věku od 6 let se doporučuje úprava dávkování. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 50 kg má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně a u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg na 20 mg jednou denně. Pro úvodní titraci dávky u této skupiny se doporučuje, aby byl apremilast titrován pouze s využitím ranních dávek uvedených v tabulce 2 a aby byly večerní dávky vynechány.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost apremilastu u dětí se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku do 6 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 20 kg nebo u jiných pediatrických indikací nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Průjem, nauzea a zvracení

Po uvedení přípravku na trh byl v souvislosti s užíváním apremilastu hlášen závažný průjem, nauzea

a zvracení. K většině příhod došlo během několika prvních týdnů léčby. V některých případech byli pacienti hospitalizováni. U pacientů ve věku 65 let či více může být vyšší riziko komplikací. Pokud se u pacientů rozvine závažný průjem, nauzea nebo zvracení, může být nutné léčbu apremilastem ukončit.

Psychiatrické poruchy

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

Těžká porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Atrimil na 30 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2).

U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ve věku od 6 let má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 50 kg a na 20 mg jednou denně u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s podváhou

U pacientů s podváhou a pediatrických pacientů s hraničním až nízkým indexem tělesné hmotnosti je třeba na začátku léčby pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. V případě nevysvětleného a klinicky významného poklesu tělesné hmotnosti musí tyto pacienty vyšetřit lékař a je nutné zvážit ukončení léčby.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Laktóza

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání se silným induktorem enzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) rifampicinem vedlo ke snížení systémové expozice apremilastu, což může způsobit ztrátu účinnosti apremilastu. Proto se nedoporučuje souběžné užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicinem, fenobarbitalem, karbamazepinem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou). Souběžné podávání apremilastu s opakovanými dávkami rifampicinu vedlo ke snížení plochy pod křivkou (AUC) plazmatické koncentrace apremilastu v závislosti na čase přibližně o 72 % a ke snížení maximální koncentrace apremilastu v séru (C_{max}) o 43 %. Expozice apremilastu se snižuje, pokud je přípravek podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem), což může vést ke snížené klinické odpovědi.

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

Neobjevila se žádná klinicky významná interakce mezi ketokonazolem a apremilastem. Apremilast lze

podávat souběžně se silným inhibitorem CYP3A4, jakým je například ketokonazol.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Údaje o podávání apremilastu těhotným ženám jsou omezené.

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Apremilast nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Hypersenzitivní reakce jsou pozorovány méně často (viz bod 4.3).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u dospělých pacientů léčených apremilastem jsou uvedeny v tabulce

níže podle třídy orgánových systémů (SOC) a četnosti pro všechny nežádoucí účinky. V rámci každé třídy orgánových systémů a skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky léčivého přípravku byly stanoveny na základě údajů získaných z programu klinického vývoje apremilastu a zkušeností po uvedení přípravku na trh u dospělých pacientů. Uvedené četnosti nežádoucích účinků léčivého přípravku byly hlášeny ve větvích čtyř klinických hodnocení fáze III s apremilastem u PsA (n = 1 945) nebo dvou klinických hodnocení fáze III s apremilastem u psoriázy (n = 1 184) a klinickém hodnocení fáze III u BN (n = 207) (nejvyšší četnost z obou souborů dat je uvedena v tabulce 3).

Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Souhrn nežádoucích účinků u psoriatické artritidy (PsA), psoriázy (PSOR) a Behcetovy nemoci (BN)

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích ^a
	Časté	Bronchitida
		Nazofaryngitida*
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu*
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
		Deprese
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky a chování
		Úzkost
		Změny nálady
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy* ^a
	Časté	Migréna*
		Tenzní bolest hlavy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*
		Nauzea*
	Časté	Zvracení*
		Dyspepsie
		Časté vyprazdňování střev
		Bolest v epigastriu*
		Gastroezofageální reflux
Méně časté	Gastrointestinální krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka
		Urtikarie
	Není známo	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest zad*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Méně časté	Pokles tělesné hmotnosti

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

^a Frekvence uváděná u PsA a PSOR jako častá.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Psychiatrické poruchy

V klinických hodnoceních a v rámci zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny méně časté případy sebevražedných myšlenek a chování. Po uvedení přípravku na trh byla také hlášena dokonaná sebevražda. Pacienti a pečovatelé musejí být poučeni, aby lékaře předepisujícího přípravek upozornili na jakékoli změny chování či nálady a sebevražedné myšlenky (viz bod 4.4).

Pokles tělesné hmotnosti

V klinických hodnoceních byla pravidelně měřena tělesná hmotnost pacientů. Průměrný pokles tělesné hmotnosti pozorovaný u dospělých pacientů s PsA a PSOR léčených apremilastem po dobu až 52 týdnů byl 1,99 kg. Celkem u 14,3 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován pokles tělesné hmotnosti 5 až 10 %, zatímco u 5,7 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován pokles tělesné hmotnosti přesahující 10 %. Žádný z těchto pacientů neměl zjevné klinické následky poklesu tělesné hmotnosti. Celkem u 0,1 % pacientů léčených apremilastem byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku poklesu tělesné hmotnosti. Průměrný pozorovaný pokles tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s BN, kteří byli léčeni apremilastem po dobu 52 týdnů, byl 0,52 kg. Celkem 11,8 % pacientů, kteří užívali apremilast, zaznamenalo pokles tělesné hmotnosti 5 až 10 %, zatímco 3,8 % pacientů, kteří užívali apremilast, zaznamenalo pokles tělesné hmotnosti vyšší než 10 %. U žádného z těchto pacientů neměl pokles tělesné hmotnosti zjevné klinické následky. Žádný z pacientů nemusel účast v klinickém hodnocení kvůli nežádoucímu účinku v podobě poklesu tělesné hmotnosti ukončit.

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost apremilastu byla hodnocena v klinickém hodnocení trvajícím 52 týdnů u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku od 6 do 17 let (studie SPROUT). Bezpečnostní profil apremilastu pozorovaný během studie se shodoval s bezpečnostním profilem dříve zjištěným u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Apremilast, perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) v podobě malé molekuly, působí intracelulárně a moduluje síť prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů. PDE4 je PDE specifická pro cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a dominantní PDE v zánětlivých buňkách. Inhibice PDE4 zvyšuje intracelulární hladiny cAMP, což omezuje zánětlivou odpověď prostřednictvím modulace exprese TNF- α , IL-23, IL-17 a dalších zánětlivých cytokinů. Cyklický AMP také moduluje hladiny protizánětlivých cytokinů jako například IL-10. Tyto prozánětlivé a protizánětlivé mediátory byly implikovány u psoriatické artritidy a psoriázy.

Farmakodynamické účinky

V klinických hodnoceních u pacientů s psoriatickou artritidou apremilast významně moduloval, ale ne zcela inhiboval, plazmatické hladiny proteinů IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 a TNF- α . Po 40 týdnech léčby apremilastem došlo ke snížení plazmatické hladiny proteinů IL-17 a IL-23 a zvýšení u IL-10. V klinických hodnoceních u pacientů s psoriázou vyvolal apremilast snížení tloušťky epidermis kůže v oblasti ložisek, infiltrace zánětlivých buněk a exprese prozánětlivých genů, včetně genů pro inducibilní syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8. V klinických hodnoceních u pacientů s Behcetovou nemocí léčenými apremilastem byla zjištěna významná pozitivní souvislost mezi změnou hodnoty TNF-alfa v plazmě a klinickou účinností měřenou pomocí počtu vředů v ústech.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost apremilastu byla hodnocena ve 3 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) s podobným uspořádáním u dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 bolestivé klouby) i přes předchozí léčbu biologickými DMARD nebo DMARD s malou molekulou. Celkem bylo randomizováno 1 493 pacientů, kteří byli léčeni buď placebem, apremilastem v dávce 20 mg, nebo apremilastem v dávce 30 mg podávanými perorálně dvakrát denně.

Pacientům v těchto klinických hodnocení byla PsA diagnostikována nejméně před 6 měsíci. Při zařazení do klinického hodnocení PALACE 3 bylo navíc vyžadováno jedno aktivní kožní ložisko psoriázy (nejméně 2 cm v průměru). Apremilast byl používán v monoterapii (34,8 %) nebo v kombinaci se stabilními dávkami DMARD s malou molekulou (65,2 %). Pacienti užívali apremilast v kombinaci s jednou látkou nebo několika z následujících látek: methotrexát (MTX, ≤ 25 mg/týden, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/den, 9,0 %) a leflunomid (LEF, ≤ 20 mg/den, 7,4 %). Souběžná léčba s biologickými DMARD včetně blokátorů TNF nebyla povolena. Tato tři klinická hodnocení zahrnovala pacienty se všemi podtypy PsA, včetně symetrické polyartritidy (62,0 %), asymetrické oligoartritidy (26,9 %), artritidy distálního interfalangeálního kloubu (6,2 %), mutilující artritidy

(2,7 %) a predominující spondylitidy (2,1 %). Byli zařazeni pacienti s preexistující entezopatií (63 %) nebo preexistující daktylitidou (42 %). Celkem 76,4 % pacientů bylo dříve léčeno pouze DMARD s malou molekulou a 22,4 % pacientů bylo dříve léčeno biologickými DMARD, což zahrnuje 7,8 % pacientů, u nichž byla předchozí léčba biologickým DMARD neúspěšná. Medián doby trvání onemocnění PsA byl 5 let.

Podle uspořádání klinického hodnocení byli pacienti, u nichž se počet bolestivých a oteklých kloubů nezlepšil nejméně o 20 % v 16. týdnu, považováni za pacienty nereagující na léčbu. U pacientů užívajících placebo, kteří byli považováni za pacienty nereagující na léčbu, byla provedena opětovná zaslepená randomizace v poměru 1 : 1 k užívání buď apremilastu 20 mg dvakrát denně, nebo apremilastu 30 mg dvakrát denně. Ve 24. týdnu byli všichni zbývající pacienti, kteří užívali placebo, převedeni na apremilast 20 mg, nebo apremilast 30 mg dvakrát denně. Po 52 týdnech léčby mohli pacienti nezaslepeně pokračovat v užívání apremilastu 20 mg nebo 30 mg v rámci dlouhodobé extenze klinických hodnocení PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20 (20% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology) v 16. týdnu.

Léčba apremilastem vedla v porovnání s placebem k významnému zlepšení známek a příznaků PsA v 16. týdnu (dle hodnocení parametru odpovědi ACR 20). Podíly pacientů s odpovědí ACR 20/50/70 (odpovědi v klinických hodnoceních PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souhrnné údaje z klinických hodnocení PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) pro apremilast 30 mg dvakrát denně v 16. týdnu jsou uvedeny v tabulce 4. Odpovědi ACR 20/50/70 byly udrženy v 24. týdnu.

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

Tabulka 4. Podíl pacientů s ACR odpověďmi v klinických hodnoceních PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v klinických hodnoceních souhrnně v 16. týdnu

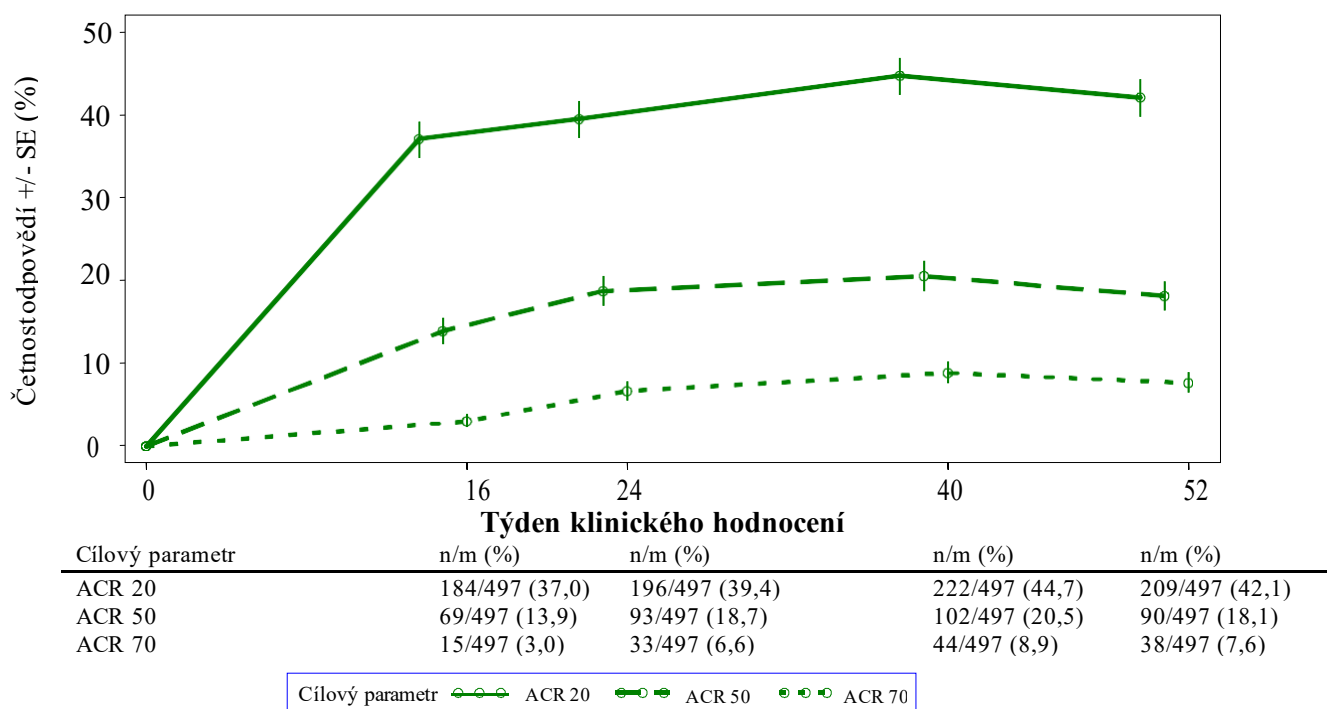
n ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SOUBOR STUDIÍ	
	Placebo +/- DMARD n = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD n = 168	Placebo +/- DMARD n = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD n = 162	Placebo +/- DMARD n = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD n = 167	Placebo +/- DMARD n = 496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

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

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

^an je počet randomizovaných a léčených pacientů.

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



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

Ze 497 pacientů původně randomizovaných k užívání apremilastu 30 mg dvakrát denně léčbu v 52. týdnů stále užívalo 375 (75 %) pacientů. Odpovědi ACR 20/50/70 bylo v 52. týdnů dosaženo u 57/25/11 % těchto pacientů. Ze 497 pacientů původně randomizovaných k užívání apremilastu 30 mg dvakrát denně vstoupilo 375 (75 %) pacientů do dlouhodobých extenzí klinických hodnocení a z nich v 260. týdnů léčbu stále užívalo 221 pacientů (59 %). Odpovědi ACR byly v dlouhodobých nezaslepených extenzích klinických hodnocení udrženy po dobu až 5 let.

Odpovědi pozorované u skupiny léčené apremilastem byly u pacientů, kteří souběžně užívali i neužívali DMARD (včetně methotrexátu), obdobné. U pacientů, kteří byli dříve léčeni DMARD nebo biologickými léky a užívali apremilast, bylo v 16. týdnů dosaženo častější odpovědi ACR 20 než u pacientů užívajících placebo.

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

V klinických hodnoceních PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. týdnů zaznamenáno významnější zlepšení hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) dle skóre DAS28-CRP (Disease Activity Scale 28) a podílu pacientů, u nichž bylo dosaženo modifikovaných kritérií léčebné odpovědi PsA (PsARC, *PsA Response Criteria*), ve skupině užívající apremilast v porovnání s placebem (nominální p-hodnota $\leq 0,0004$, respektive p-hodnota $\leq 0,0017$). Tato zlepšení byla udržena ve 24. týdnů. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku klinického hodnocení, byly skóre DAS28-CRP a odpověď PsARC udrženy až do 52. týdnů.

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

tato zlepšení udržena až do 52. týdne.

Klinické odpovědi byly v nezaslepené extenzi klinického hodnocení v parametrech periferní aktivity a v kožních projevech psoriázy udrženy až po dobu 5 let léčby.

Fyzické zdraví a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v klinických hodnoceních souhrnně bylo u pacientů léčených apremilastem v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázáno statisticky významné zlepšení fyzického zdraví hodnoceného podle změny indexu disability dotazníku pro posuzování zdravotního stavu (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*). Zlepšení skóre HAQ-DI bylo udrženo v 24. týdnu.

V souhrnné analýze nezaslepených fází klinických hodnocení PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 byla u pacientů, kteří byli původně randomizováni k užívání apremilastu 30 mg dvakrát denně, v 52. týdnu změna skóre HAQ-DI oproti výchozí hodnotě -0,333 ve skupině užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně.

V klinických hodnoceních PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. a 24. týdnu u pacientů léčených apremilastem v porovnání s placebem prokázáno významné zlepšení kvality života související se zdravím měřené podle změny domény tělesných funkcí (PF, *Physical Functioning*) oproti výchozímu stavu, které byly hodnoceny pomocí krátkého dotazníku pro posuzování zdravotního stavu, verze 2 (SF-36v2, *Short Form Health Survey version 2*), a podle změny skóre únavy dle dotazníku pro funkční hodnocení léčby chronického onemocnění z hlediska únavy (FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku klinického hodnocení, byla zlepšení v parametru tělesných funkcí a skóre FACIT-F udržena až do 52. týdne.

Zlepšení tělesných funkcí, hodnocené pomocí HAQ-DI a PF domény dotazníku SF36v2, a skóre FACIT-F byly v nezaslepené extenzi klinických hodnocení udrženy na stejné úrovni po dobu až 5 let léčby.

Psoriáza u dospělých

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních (ESTEEM 1 a ESTEEM 2). Do těchto klinických hodnocení bylo zařazeno celkem 1 257 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, u nichž bylo postiženo ≥ 10 % povrchu těla (BSA, *Body Surface Area*), skóre PASI (index plochy postižení a závažnosti psoriázy, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 a se skóre sPGA (statické celkové posouzení lékařem, *static Physician Global Assessment*) ≥ 3 (středně těžká nebo těžká psoriáza), kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou terapii.

Tato klinická hodnocení měla podobné uspořádání až do 32. týdne. V obou klinických hodnocení byli pacienti randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání apremilastu 30 mg dvakrát denně a k užívání placebo po dobu 16 týdnů (placebem kontrolovaná fáze), v 16.–32. týdnu užívali všichni pacienti 30 mg apremilastu dvakrát denně (udržovací fáze). Během randomizované fáze s vysazením léčby (32. až 52. týden) byli pacienti původně randomizováni do skupiny užívající apremilast, u nichž bylo dosaženo nejméně 75% snížení skóre PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) nebo 50% snížení skóre PASI (PASI-50) (ESTEEM 2), znovu randomizováni v 32. týdnu buď do skupiny užívající placebo, nebo do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo a ztratili odpověď PASI-75 (ESTEEM 1) nebo ztratili 50% zlepšení skóre PASI ve 32. týdnu oproti výchozím hodnotám (ESTEEM 2), byli znovu přeléčeni apremilastem 30 mg dvakrát denně. Pacienti, u nichž do 32. týdne nebylo dosaženo stanovené odpovědi PASI nebo kteří byli původně randomizováni do skupiny užívající placebo, užívali apremilast až do 52. týdne. Po celou dobu klinických hodnocení bylo povoleno podávání slabých topických kortikosteroidů na tváři, v podpaží a tříslech, černouhelných dehtových šamponů a/nebo přípravků s kyselinou salicylovou určených k ošetření vlasové pokožky. Ve 32. týdnu bylo subjektům, u nichž nebylo dosaženo odpovědi PASI-75 v klinickém hodnocení ESTEEM 1 nebo odpovědi PASI-50 v klinickém hodnocení ESTEEM 2, povoleno kromě léčby apremilastem 30 mg dvakrát denně navíc používat topické léčby

psoriázy a/nebo fototerapii.

Po 52 týdnech léčby mohli pacienti pokračovat v nezaslepeném užívání apremilastu 30 mg v rámci dlouhodobé extenze klinických hodnocení ESTEEM 1 a ESTEEM 2 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

V obou klinických hodnoceních byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, u nichž bylo v 16. týdnu dosaženo PASI-75. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, u nichž bylo v 16. týdnu dosaženo skóre sPGA 0/1 (čistá / téměř čistá kůže).

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

Podíl pacientů dosahujících odpovědi PASI-50, -75 a -90 a skóre sPGA 0/1 (čistá / téměř čistá kůže) je uveden v tabulce 5 níže. Léčba apremilastem v porovnání s placebem vedla k významnému zlepšení středně těžké až těžké ložiskové psoriázy, jak bylo prokázáno podílem pacientů s odpovědí PASI-75 v 16. týdnu. V 16. týdnu byla rovněž prokázána klinická zlepšení měřená pomocí skóre sPGA, odpovědi PASI-50 a PASI-90. Přínos léčby apremilastem byl navíc prokázán napříč různými projevy psoriázy, včetně pruritu, postižení nehtů, vlasové pokožky a měřítek kvality života.

Tabulka 5. Klinická odpověď v 16. týdnu v klinických hodnoceních ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FAS^a, LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast 30 mg dvakrát denně*	Placebo	Apremilast 30 mg dvakrát denně*
n	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d čistá nebo téměř čistá kůže, 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)
Procentuální změna BSA^e (%) průměrná hodnota ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Změna pruritu VAS^f(mm), průměrná hodnota ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Změna v DLQI^g, průměrná hodnota ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Změna v SF-36 MCS^h, průměrná hodnota ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

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

^a FAS = celkový analyzovaný soubor

^b LOCF = poslední provedené sledování přenesené dopředu

^c PASI = index plochy a závažnosti postižení psoriázou

^d sPGA = statické celkové zhodnocení lékařem

^e BSA = plocha povrchu těla

^f VAS = vizuální analogová stupnice; 0 = nejlepší, 100 = nejhorší

^g DLQI = dermatologický index kvality života; 0 = nejlepší, 30 = nejhorší

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

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

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

V obou klinických hodnocení zůstalo průměrné procentuální zlepšení PASI oproti výchozím hodnotám stabilní během randomizované fáze s vysazením léčby u pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem (tabulka 6).

Tabulka 6. Přetrvávání účinku u subjektů randomizovaných k užívání 30 mg apremilastu dvakrát denně v 0. týdnu a znovu randomizovaných k užívání 30 mg apremilastu dvakrát denně v 32. až 52. týdnu

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

^a Zahnuje subjekty znovu randomizované k užívání 30 mg apremilastu dvakrát denně v 32. týdnu s výchozí hodnotou a následnou hodnotou v hodnoceném týdnu klinického hodnocení.

^b n je založeno na počtu subjektů se středně těžkou nebo těžší psoriázou kštic na počátku klinického hodnocení, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány k užívání 30 mg apremilastu dvakrát denně. Subjekty s chybějícími údaji byly považovány za pacienty bez odpovědi na léčbu.

V 52. týdnu klinického hodnocení ESTEEM 1 bylo odpovědi PASI-75 dosaženo přibližně u 61 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících nejméně odpovědi PASI-75, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo v průběhu randomizované fáze s vysazením léčby, jich odpovědi PASI-75 bylo v 52. týdnu dosaženo u 11,7 %. Medián doby do ztráty odpovědi PASI-75 mezi pacienty, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, byl 5,1 týdne.

V klinickém hodnocení ESTEEM 2 bylo v 52. týdnu odpovědi PASI-50 dosaženo u přibližně 80,3 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících nejméně odpovědi PASI-50, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, jich odpovědi PASI-50 dosáhlo v 52. týdnu 24,2 %. Medián doby do ztráty 50 % zlepšení PASI v 32. týdnu byl 12,4 týdne.

Po randomizovaném vysazení léčby v 32. týdnu bylo přibližně u 70 % pacientů v klinickém hodnocení ESTEEM 1 a 65,6 % pacientů v klinickém hodnocení ESTEEM 2 znovu po opětovném zahájení léčby apremilastem dosaženo odpovědi PASI-75 (ESTEEM 1) nebo PASI-50 (ESTEEM 2). Doba trvání opětovné léčby se kvůli uspořádání klinického hodnocení lišila a pohybovala se v rozmezí od 2,6 do

22,1 týdne.

V klinickém hodnocení ESTEEM 1 bylo pacientům randomizovaným do skupiny léčené apremilastem na počátku klinického hodnocení, u nichž nebylo v 32. týdnu dosaženo odpovědi PASI-75, mezi 32. a 52. týdnem povoleno užívat souběžnou topickou léčbu a/nebo UVB fototerapii. Z těchto pacientů bylo u 12 % dosaženo odpovědi PASI-75 v 52. týdnu při léčbě apremilastem v kombinaci s topickou léčbou a/nebo fototerapií.

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

V 16. týdnu klinických hodnocení ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem s nejméně středně závažným postižením kůže (≥ 3) v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($p < 0,0001$ v obou klinických hodnocení) pozorována významná zlepšení, měřená dle podílu pacientů dosahujících skóre ScPGA (*Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*) čisté (0) nebo téměř čisté (1) vlasové pokožky. Zlepšení byla zpravidla udržena u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem až do 52. týdne (tabulka 6).

V klinických hodnoceních ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem v porovnání s pacienty užívajícími placebo prokázána významná zlepšení kvality života, měřená pomocí dermatologického indexu kvality života (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) a dotazníku SF-36v2MCS (tabulka 5). Zlepšení DLQI byla udržena až do 52. týdne u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem (tabulka 6). V klinickém hodnocení ESTEEM 1 bylo navíc u pacientů léčených apremilastem v porovnání s placebem dosaženo významného zlepšení indexu WLQ-25 (*Work Limitations Questionnaire*, dotazníku zaměřeném na pracovní omezení v důsledku onemocnění).

Z 832 pacientů původně randomizovaných k užívání apremilastu 30 mg dvakrát denně vstoupilo 443 pacientů (53 %) do nezaslepené extenze klinických hodnocení ESTEEM 1 a ESTEEM 2 a z nich v 260. týdnu stále užívalo léčbu 115 pacientů (26 %). U pacientů, kteří v nezaslepené extenzi klinických hodnocení ESTEEM 1 a ESTEEM 2 pokračovali v užívání apremilastu, byla zlepšení skóre PASI, postižené BSA, svědění, postižení nehtů a v parametrech kvality života všeobecně udržena až 5 let.

Dlouhodobá bezpečnost byla u pacientů s psoriatickou artritidou a psoriázou, kteří užívali 30 mg apremilastu dvakrát denně, hodnocena při celkovém trvání léčby až 5 let. Dlouhodobé zkušenosti z nezaslepených extenzí klinických hodnocení apremilastu byly všeobecně srovnatelné s klinickými hodnoceními trvajících 52 týdnů.

Psoriáza u dětí

Multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované hodnocení (SPROUT) bylo provedeno u 245 dětských subjektů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku od 6 do 17 let (včetně), u nichž připadala v úvahu fototerapie nebo systémová terapie. Zahrnutí pacienti měli skóre sPGA ≥ 3 (středně závažné až závažné onemocnění), postižení BSA ≥ 10 % a skóre PASI ≥ 12 , a jejich psoriáza byla nevhodně kontrolována nebo nebyla vhodná k lokální léčbě.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání buď apremilastu ($n = 163$), nebo placebo ($n = 82$) po dobu 16 týdnů. Pacienti s výchozí tělesnou hmotností 20 kg až < 50 kg dostávali apremilast 20 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně a pacienti s výchozí tělesnou hmotností ≥ 50 kg dostávali apremilast 30 mg dvakrát denně nebo placebo dvakrát denně. V 16. týdnu byla skupina s placebem převedena na skupinu s apremilastem (s dávkou podle výchozí tělesné hmotnosti) a skupina s apremilastem pokračovala v užívání léku (podle původního dávkování) až do 52. týdne. Pacienti měli povoleno používat slabé lokální kortikosteroidy nebo slabé kortikosteroidy pouze na obličej, podpaží a třísla a běžné hydratační přípravky pouze na tělesné léze.

Hlavním cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi sPGA (definováno jako skóre čisté [0] nebo téměř čisté [1] s nejméně 2bodovým snížením oproti výchozí hodnotě) v 16. týdnu. Klíčovým vedlejším cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI-75 (alespoň 75% snížení skóre PASI oproti výchozí hodnotě) v 16. týdnu. Ostatní cílové parametry v 16. týdnu zahrnovaly pacienty, kteří dosáhli odpovědi PASI-50 (alespoň 50% snížení skóre PASI oproti výchozí hodnotě), odpovědi PASI-90 (alespoň 90% snížení skóre PASI oproti výchozí hodnotě) a odpovědi indexu dermatologické kvality života dítěte (CDLQI) (celkové skóre CDLQI 0 nebo 1), procentní změny oproti výchozí hodnotě postižené BSA, změny skóre PASI oproti výchozí hodnotě a změny celkového skóre CDLQI oproti výchozí hodnotě.

Věk zahrnutých pacientů se pohyboval od 6 do 17 let s mediánem věku 13 let; 41,2 % pacientů bylo ve věku od 6 do 11 let a 58,8 % pacientů bylo ve věku od 12 do 17 let. Průměrné výchozí postižení BSA bylo 31,5 % (medián 26,0 %), průměrné výchozí skóre PASI bylo 19,8 (medián 17,2) a poměry pacientů se skóre sPGA 3 (středně těžké) a 4 (těžké) ve výchozím stavu byly 75,5 % a 24,5 %. 82,9 % ze zahrnutých pacientů nepodstoupilo předchozí systémovou léčbu, 82,4 % nepodstoupilo předchozí fototerapii a 94,3 % nepodstoupilo předchozí biologickou léčbu.

Výsledky účinnosti v 16. týdnu jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti v 16. týdnu u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (populace ITT)

Cílový parametr ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Počet randomizovaných pacientů	n = 82	n = 163
Odpověď sPGA ^b	11,5 %	33,1 %
Odpověď PASI-75 ^b	16,1 %	45,4 %
Odpověď PASI-50 ^b	32,1 %	70,5 %
Odpověď PASI-90 ^b	4,9 %	25,2 %
Procentuální změna od výchozího stavu postižené BSA ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Změna oproti výchozí hodnotě skóre CDLQI ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Počet pacientů s výchozí hodnotou skóre CDLQI ≥ 2	n = 76	n = 148
Odpověď CDLQI ^b	31,3 %	35,4 %

BSA = plocha povrchu těla; CDLQI = index dermatologické kvality života dítěte; ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; PASI = skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti; sPGA = statické celkové hodnocení lékaře;

^a Apremilast 20 nebo 30 mg dvakrát denně vs. placebo v 16. týdnu; hodnota $p < 0,0001$ pro odpověď sPGA a odpověď PASI-75, nominální hodnota $p < 0,01$ pro všechny ostatní cílové parametry kromě odpovědi CDLQI (nominální hodnota $p = 0,5616$)

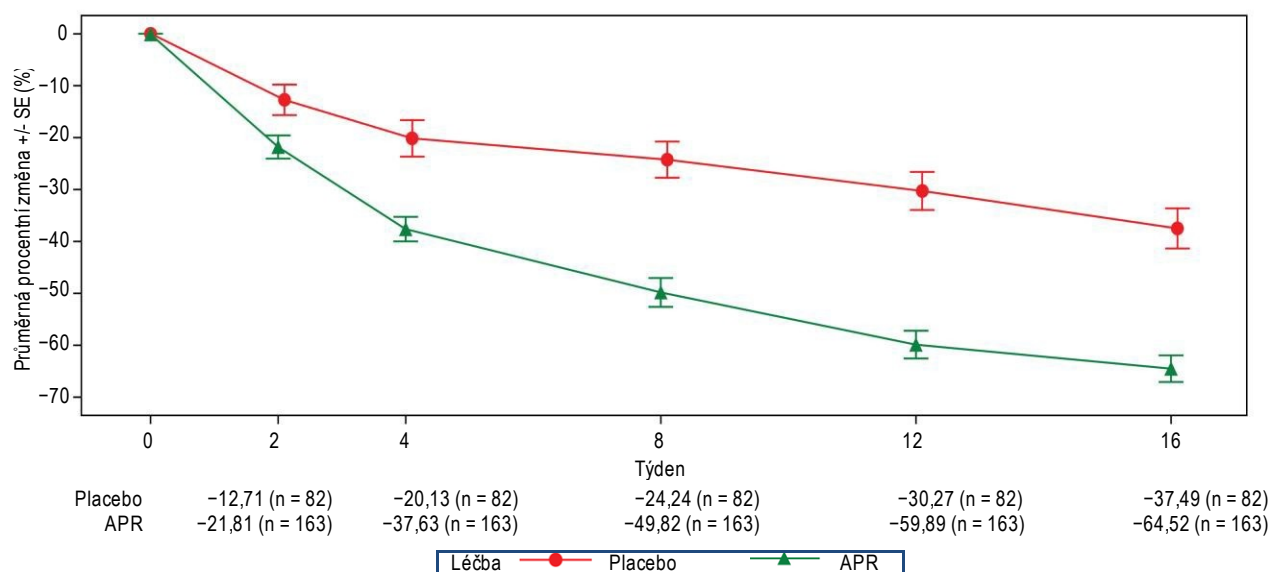
^b Poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi

^c Průměrná hodnota nejmenších čtverců +/- standardní chyba

^d 0 = nejlepší skóre, 30 = nejhorší skóre

Průměrná procentní změna oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre PASI u pacientů léčených apremilastem a pacientů léčených placebem během placebo kontrolované fáze je uvedena na obrázku 2.

Obrázek 2. Procentní změna oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre PASI během 16. týdne (populace ITT; MI)



ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem, byly odpověď sPGA, odpověď PASI-75 a další cílové parametry dosažené v 16. týdnu zachovány až do 52. týdne.

Behcetova nemoc

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena v multicentrickém, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 (RELIEF) u dospělých pacientů s aktivní Behcetovou nemocí (BN) s vředy v ústech. Pacienti v minulosti podstoupili léčbu vředů v ústech nejméně jedním nebiologickým přípravkem k léčbě BN a byli kandidáty na systémovou léčbu. Souběžná léčba BN nebyla povolena. Hodnocená populace splňovala kritéria Mezinárodní studijní skupiny (*International Study Group, ISG*) pro BN s anamnézou kožních ložisek (98,6 %), vředů na genitálu (90,3 %), muskuloskeletálních projevů (72,5 %), očních projevů (17,4 %), postižení centrálního nervového systému (9,7 %), gastrointestinálních projevů (9,2 %), epididymitidy (2,4 %) a vaskulárního postižení (1,4 %). Pacienti s těžkou BD, definovaní jako pacienti s aktivním postižením hlavních orgánů (např. meningoencefalitidou nebo aneuryzmatem plicní tepny), byli vyloučeni.

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

Primárním cílovým parametrem byla plocha pod křivkou (AUC, *Area Under the Curve*) pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne. Sekundární cílové parametry zahrnovaly další měřítka vředů v ústech: bolestivost vředů v ústech podle vizuální analogové stupnice (VAS, *Visual Analog Scale*), podíl pacientů bez vředů v ústech (úplná odpověď na léčbu), doba do nástupu zotavení vředů v ústech, podíl pacientů se zotavením vředů v ústech do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech na všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12týdenní fáze léčby kontrolované placebem. Mezi další cílové parametry patřilo skóre aktivity Behcetova syndromu (BSAS, *Behçet's Syndrome Activity Score*), aktuální forma aktivity BN (BDCAF, *Behçet's Disease Current Activity Form*), včetně skóre indexu aktuální aktivity BN (BDCAI, *Behçet's Disease Current Activity Index*), vnímání aktivity nemoci pacientem, celkové vnímání aktivity nemoci lékařem a dotazníku na kvalitu života s BN (BD QoL, *Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire*).

Měřitko počtu vředů v ústech

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

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

Tabulka 8. Klinická odpověď vředů v ústech ve 12. týdnu v klinickém hodnocení RELIEF (populace ITT)

Cílový parametr ^a	Placebo n = 103	Apremilast 30 mg dvakrát denně n = 104
AUC ^b pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne (MI)	Střední hodnota podle MNČ 222,14	Střední hodnota podle MNČ 129,54
Změna bolestivosti vředů v ústech měřená pomocí VAS ^c od výchozího stavu do 12. týdne (MMRM)	Střední hodnota podle MNČ -18,7	Střední hodnota podle MNČ -42,7
Podíl pacientů se zotavením vředů v ústech (bez vředů v ústech) do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech na všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12týdenní fáze léčby kontrolované placebem	4,9 %	29,8 %
Medián doby (v týdnech) do zotavení vředů v ústech během fáze léčby kontrolované placebem	8,1 týdně	2,1 týdně
Podíl pacientů s úplnou odpovědí vředů v ústech na léčbu ve 12. týdnu (NRI)	22,3 %	52,9 %
Podíl pacientů s částečnou odpovědí vředů v ústech na léčbu ^d ve 12. týdnu (NRI)	47,6 %	76,0 %

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

^a Hodnota $p < 0,0001$ pro všechna porovnání apremilast vs. placebo.

^b AUC = plocha pod křivkou.

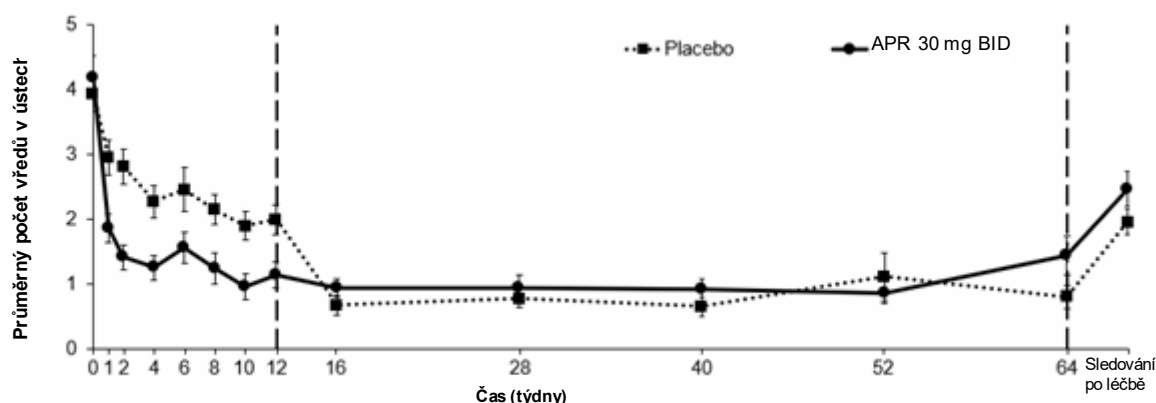
^c VAS = vizuální analogová stupnice; 0 = žádná bolest, 100 = nejhorší možná bolest.

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

Ze 104 pacientů původně randomizovaných do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně pokračovalo v přidělené léčbě až do 64. týdne celkem 75 pacientů (přibližně 72 %). Významné snížení průměrného počtu vředů v ústech a bolestivosti vředů v ústech oproti placebu bylo zaznamenáno ve skupině užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně na každé návštěvě už od 1. týdne a trvalo až do 12. týdne pro počet vředů v ústech ($p \leq 0,0015$) a pro bolestivost vředů v ústech ($p \leq 0,0035$). U pacientů, kteří zůstali v klinickém hodnocení a nepřetržitě užívali apremilast, přetrvávalo snížení počtu vředů v ústech a jejich bolestivosti až do 64. týdne (obrázky 3 a 4).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni k užívání 30 mg apremilastu dvakrát denně a zůstali v klinickém hodnocení, byl udržen podíl pacientů s úplnou odpovědí (53,3 %) a s částečnou odpovědí vředů v ústech (76,0 %) až do 64. týdne.

Obrázek 3. Průměrný počet vředů v ústech v jednotlivých časových bodech do 64. týdne (populace ITT; DAO)



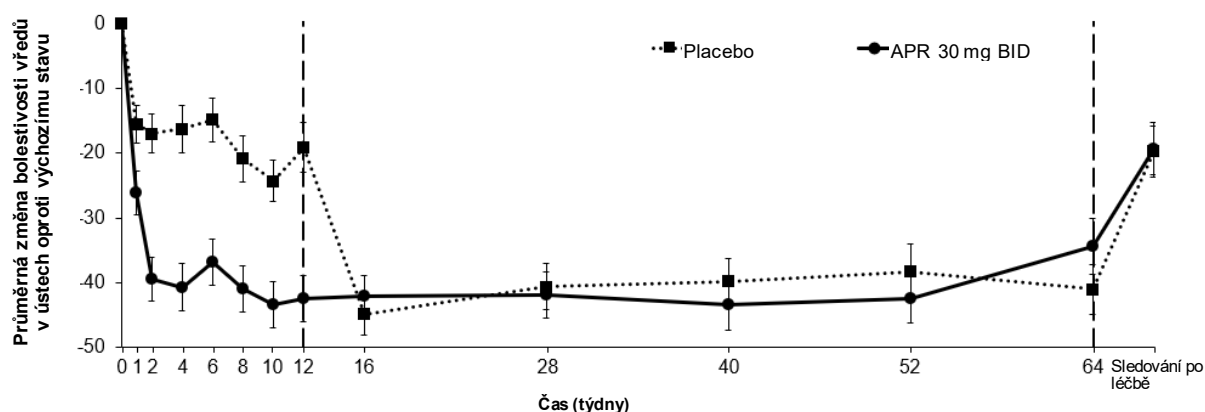
Týdny	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Následné sledování
Placebo,	103	98	97	93	91	86	83	82	83	78	73	70	67	82
n (průměr)	(3,9)	(2,9)	(2,8)	(2,3)	(2,5)	(2,2)	(1,9)	(2,0)	(0,7)	(0,8)	(0,7)	(1,1)	(0,8)	(2,0)
APR 30 mg BID,	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85
n (průměr)	(4,2)	(1,9)	(1,4)	(1,3)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

ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby (*Intent To Treat*); DAO = pozorovaná data (*Data As Observed*). APR 30 mg BID = apremilast 30 mg dvakrát denně.

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

Délka následného sledování byla 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

Obrázek 4. Průměrná změna bolestivosti vředů v ústech na vizuální analogové stupnici v jednotlivých časových bodech od výchozího stavu do 64. týdne (populace ITT; DAO)



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

APR 30 mg BID = apremilast dvakrát denně; ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; DAO = pozorovaná data.

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

Návštěva v rámci následného sledování proběhl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

Zlepšení celkové aktivity Behcetovy nemoci

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

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

Zlepšení kvality života

Podávání apremilastu 30 mg dvakrát denně vedlo v porovnání s placebem k výrazně většímu zlepšení kvality života ve 12. týdnu, jak ukazuje parametr dotazníku na kvalitu života při BN ($p = 0,0003$).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně a zůstali v klinickém hodnocení, přetrvávalo zlepšení v dotazníku na kvalitu života při BN až do 64. týdne.

Pediatrickí pacienti

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s apremilastem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Behcetovou nemocí a psoriatickou artritidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Apremilast se dobře vstřebává s absolutní biologickou dostupností po perorálním podání přibližně 73 % a s maximální plazmatickou koncentrací (C_{max}), k níž dochází v mediánu (t_{max}) přibližně 2,5 hodiny. Farmakokinetické vlastnosti apremilastu jsou lineární se zvýšením systémové expozice úměrně k dávce v rozmezí dávky 10 až 100 mg denně. Kumulace je minimální, je-li apremilast podáván jednou denně, a přibližně 53 % u zdravých subjektů a 68 % u pacientů s psoriázou, je-li podáván dvakrát denně. Podávání společně s jídlem nemění biologickou dostupnost, apremilast lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Vazba apremilastu na plazmatické bílkoviny u člověka je přibližně 68 %. Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_d) je 87 l, což svědčí o extravaskulární distribuci.

Biotransformace

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

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

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

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

Eliminace

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

Starší pacienti

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

Pediatriční pacienti

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu byly vyhodnoceny v klinickém hodnocení s pacienty se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou ve věku 6 až 17 let v doporučeném režimu dávkování pro děti (viz bod 5.1). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že expozice apremilastu v ustáleném stavu (AUC a C_{max}) u pediatrických pacientů, kteří dostávali dětský režim dávkování (20 mg nebo 30 mg dvakrát denně, v závislosti na tělesné hmotnosti), byla podobná expozici v ustáleném stavu u dospělých pacientů při dávce 30 mg dvakrát denně.

Porucha funkce ledvin

Neexistuje žádný výrazný rozdíl ve farmakokinetice apremilastu mezi dospělými subjekty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a srovnatelnými zdravými subjekty ($n = 8$ pro jednotlivé skupiny). Z výsledků vyplývá, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

U 8 dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kterým byla podána jedna dávka 30 mg apremilastu, se AUC apremilastu zvýšila přibližně o 89 % a C_{max} přibližně o 42 %. U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu < 30 ml/min) má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně. U pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ve věku 6 let a více má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně u dětí s tělesnou hmotností nejméně 50 kg a na 20 mg jednou denně u dětí s tělesnou hmotností od 20 kg do méně než 50 kg (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika apremilastu a jeho hlavního metabolitu M12 není ovlivněna středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Fertilita a časný embryonální vývoj

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

V kombinované studii fertility myších samic a embryonální/fetální vývojové toxicity s perorálními

dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/den bylo u dávek 20 mg/kg/den a vyšších pozorováno prodloužení estrálních cyklů a doby do páření, i přesto se všechny myši pářily a počet březostí nebyl ovlivněn. Hladina žádného pozorovaného účinku (NOEL) na samičí fertilitu byla 10 mg/kg/den (jednonásobek klinické expozice).

Embryofetální vývoj

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

Ve studii embryonální/fetální vývojové toxicity u opic měly perorální dávky 20, 50, 200 a 1 000 mg/kg/den za následek s dávkou související nárůst prenatálních ztrát (potratů) při dávkách 50 mg/kg/den a vyšších; při dávkách 20 mg/kg/den (1,4násobek klinické expozice) nebyl pozorován žádný účinek testované látky na prenatální ztrátu.

Prenatální a postnatální vývoj

V prenatální a postnatální studii byl apremilast podáván perorálně březím myším samicím v dávkách 10, 80 a 300 mg/kg/den od 6. dne gestace do 20. dne laktace. Při dávkách 300 mg/kg/den byly pozorovány pokles a přírůstek tělesné hmotnosti matek a jedno úmrtí spojené s obtížemi při porodu mláďat. Byly rovněž pozorovány fyzické známky toxicity u matek spojované s porodem mláďat u jedné myši pro každou dávku 80 a 300 mg/kg/den. Při dávkách ≥ 80 mg/kg/den ($\geq 4,0$ násobek klinické expozice) bylo během prvního týdne laktace pozorováno zvýšení perinatální a postnatální mortality mláďat a pokles tělesné hmotnosti mláďat. Nebyly zjištěny žádné účinky apremilastu na dobu trvání březosti, počet březích myši na konci gestačního období, počet myši, které porodily mláďata, ani žádný vliv na vývoj mláďat po 7. dni po porodu. Je pravděpodobné, že vliv na vývoj mláďat pozorovaný během prvního týdne postnatálního období souvisel s toxicitou pro mláďata spojenou s apremilastem (pokles tělesné hmotnosti a životaschopnosti mláďat) a/nebo nedostatkem mateřské péče (vyšší incidence mláďat bez mléka v žaludku). Veškeré vývojové účinky byly pozorovány v prvním týdnu postnatálního období, ve zbývajícím období před a po odstavení nebyly pozorovány žádné účinky spojené s apremilastem, včetně parametrů pohlavního dospívání, chování, páření, fertility a dělohy. NOEL u myši pro toxicitu pro matky a generaci F1 byla 10 mg/kg/den (1,3násobek klinické hodnoty AUC).

Studie kancerogenity

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

Studie genotoxicity

Apremilast není genotoxický. Apremilast nevyvolal mutace v Amesově testu, ani chromozomální aberace u kultivovaných lidských lymfocytů z periferní krve s metabolickou aktivací nebo bez ní. Apremilast nebyl při dávkách do 2 000 mg/kg/den klastogenní v *in vivo* mikrojaderném testu u myši.

Další studie

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Magnesium-stearát (E 572)

Potah tablety

Hypromelóza (E 464)

Makrogol

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek (E 553b)

Tablety 10 mg

Červený oxid železitý (E 172)

Tablety 20 mg

Žlutý oxid železitý (E 172).

Tablety 30 mg

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

Atrimil 30 mg potahované tablety

Blistry z PVC/Al fólie v baleních po 56 tabletách a 168 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Atrimil 10 mg, 20 mg, 30 mg potahované tablety (balení pro úvodní léčbu): 59/160/23-C
Atrimil 30 mg potahované tablety: 59/161/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 11. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2026