

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TIVLEMAQ, 10 mg, tabletki powlekane
TIVLEMAQ, 20 mg, tabletki powlekane
TIVLEMAQ, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TIVLEMAQ, 10 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg apremilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki powlekana zawiera 58 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

TIVLEMAQ, 20 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg apremilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki powlekana zawiera 116 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

TIVLEMAQ, 30 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg apremilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletki powlekana zawiera 174 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

TIVLEMAQ, 10 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekana leku TIVLEMAQ, 10 mg to jasnoróżowa, owalna tabletki powlekana, bez linii podziału, o wymiarach około 8 mm długości i 4 mm szerokości, z wytłoczonym „AM” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

TIVLEMAQ, 20 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekana leku TIVLEMAQ, 20 mg to jasnobrązowa, owalna tabletki powlekana, bez linii podziału, o wymiarach około 10 mm długości i 5 mm szerokości, z wytłoczonym „AM” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

TIVLEMAQ, 30 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekana leku TIVLEMAQ, 30 mg to różowa, owalna tabletki powlekana, bez linii podziału, o wymiarach około 11 mm długości i 6 mm szerokości, z wytłoczonym „AM” po jednej stronie i „30” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy TIVLEMAQ podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (PsA, ang. *active psoriatic arthritis*) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca

Produkt leczniczy TIVLEMAQ jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej (PSOR) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, którzy mają przeciwwskazania, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA).

Łuszczyca u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy TIVLEMAQ jest wskazany do leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg, będących kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.

Choroba Behçeta

Produkt leczniczy TIVLEMAQ jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z owrzodzeniami w jamie ustnej związanymi z chorobą Behçeta (ang. *Behçet's Disease*, BD), którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym TIVLEMAQ powinno zostać rozpoczęte przez specjalistę doświadczonego w rozpoznawaniu oraz leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów lub choroby Behçeta.

Dawkowanie

Pacjenci dorośli z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta

Zalecana dawka apremilastu dla pacjentów dorosłych to 30 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Konieczne jest początkowe ustalenie dawki, zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej w Tabeli 1.

Tabela 1 Schemat ustalania dawki dla pacjentów dorosłych

Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne	
rano	rano	wieczorem	rano	wieczorem	rano	wieczorem	rano	wieczorem	rano	wieczorem
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Dzieci i młodzież z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Zalecana dawka apremilastu dla dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zależy od masy ciała. Zalecana dawka apremilastu to 20 mg w podaniu doustnym, dwa razy na dobę, w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg oraz 30 mg, w podaniu doustnym, dwa razy na dobę, w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg, zgodnie ze schematem początkowego ustalania dawki zamieszczonym poniżej w Tabeli 2.

Tabela 2 Schemat ustalania dawki dla dzieci i młodzieży

Masa ciała	Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne	
	rano	rano	wieczorem	rano	wieczorem	rano	wieczorem	rano	wieczorem	rano	wieczorem
Od 20 kg do mniej niż 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Co najmniej 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

W przypadku pacjentów z grupy dzieci i młodzieży o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg należy zapoznać się z innymi produktami dostępnymi na rynku.

Wszystkie wskazania (łuszczycy u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Behçeta)

Po początkowym ustaleniu dawki nie jest konieczne powtarzanie tej procedury.

Zalecaną dawkę apremilastu, przyjmowaną dwa razy na dobę, należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem), z posiłkiem lub bez.

Jeżeli pacjent pominie przyjęcie dawki, kolejna powinna zostać przyjęta tak szybko, jak jest to możliwe. Jeżeli zbiegnie się to z czasem przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale przyjąć kolejną o wyznaczonej porze.

W czasie kluczowych badań klinicznych największą poprawę obserwowano w czasie pierwszych 24 tygodni leczenia w przypadku PsA i łuszczycy oraz w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia w przypadku BD. Jeżeli po upływie tego okresu u pacjenta nie zaobserwuje się odpowiedzi klinicznej, należy ponownie poddać ocenie stosowane leczenie. Odpowiedź pacjenta na leczenie powinna podlegać regularnej ocenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów należących do tej grupy (patrz punkty 4.8 oraz 5.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Pacjenci dorośli z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u dorosłych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml na minutę, zgodnie ze wzorem Cockcrofta-Gaulta) dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę. W tej grupie pacjentów, podczas początkowego ustalania dawki zaleca się podawanie apremilastu tylko w godzinach porannych wg schematu przedstawionego w Tabeli 1; dawki wieczorne należy pominąć (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL na minutę, zgodnie ze wzorem Cockcrofta-Gaulta) zalecane jest dostosowanie dawki. W przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 50 kg dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, a u dzieci i młodzieży o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg do 20 mg raz na dobę. W tych grupach pacjentów podczas początkowego ustalania dawki zaleca się podawanie apremilastu tylko w godzinach rannych wg schematu przedstawionego w Tabeli 2 powyżej dla odpowiedniej kategorii masy ciała; dawki popołudniowe należy pominąć.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 20 kg, bądź w innych wskazaniach dla dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy TIVLEMAQ przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości, aby uniknąć uszkodzenia otoczki. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku..

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biegunka, nudności i wymioty

Po wprowadzeniu apremilastu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów związanych z jego stosowaniem. Większość zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W niektórych przypadkach pacjenci zostali poddani hospitalizacji. Pacjenci w wieku 65 lat

i powyżej mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań. Jeśli u pacjenta pojawi się ciężka biegunka, nudności lub wymioty, może być konieczne przerwanie leczenia apremilastem.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie apremilastu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, zmiany nastroju i depresja. Obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, zarówno u pacjentów, którzy przebyli depresję, jak i u osób bez depresji w wywiadzie (patrz punkt 4.8). W przypadku pacjentów zgłaszających występowanie w przeszłości lub obecnie objawów zaburzeń psychicznych, lub jeśli planowane jest jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać objawy zaburzeń psychicznych, należy starannie ocenić ryzyko i korzyści związane z rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia apremilastem. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie zmiany zachowania lub nastroju oraz występowanie myśli samobójczych. Jeśli u pacjenta pojawiły się lub nasiliły objawy zaburzeń psychicznych, występują myśli samobójcze lub miały miejsce próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia apremilastem.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dawka leku TIVLEMAQ powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat, z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, dawka powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi co najmniej 50 kg, i do 20 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi od 20 kg do mniej niż 50 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Pacjenci z niedowagą

W przypadku pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga oraz u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, u których na początku leczenia wskaźnik masy ciała jest graniczny lub niski, należy regularnie monitorować masę ciała. W przypadku niewyjaśnionego i istotnego klinicznie spadku masy ciała pacjenci powinni zostać zbadani przez lekarza; należy rozważyć przerwanie leczenia.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie silnego induktora cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), ryfampicyny, prowadziło do spadku ogólnoustrojowej ekspozycji na apremilast, co mogło prowadzić do zmniejszenia skuteczności apremilastu. W związku z tym, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina oraz dziurawiec zwyczajny) z apremilastem. Równoczesne podawanie apremilastu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia apremilastu w czasie (AUC, ang. *Area Under the Curve*) oraz zmniejszenia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) odpowiednio o około 72% oraz 43%. Ekspozycja na apremilast jest zmniejszona podczas równoczesnego podawania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna), co może prowadzić do osłabienia odpowiedzi klinicznej.

W badaniach klinicznych apremilast podawano równolegle do leczenia miejscowego (włączając w to kortykosteroidy, szampon ze smołą pogazową oraz preparaty do stosowania na skórze głowy zawierające kwas salicylowy) oraz fototerapii z wykorzystaniem światła UV-B.

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy ketokonazolem a apremilastem. Apremilast może być podawany z silnym inhibitorem CYP3A4, takim jak ketokonazol.

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy apremilastem a metotreksatem u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Apremilast może być podawany z metotreksatem.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznej pomiędzy apremilastem a doustnymi lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i norgestimiat. Apremilast może być podawany z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym (mogące zajść w ciążę)

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym (mogące zajść w ciążę) powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania apremilastu u kobiet w okresie ciąży. 6

Apremilast jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Stosowanie apremilastu w okresie ciąży prowadziło do utraty zarodka lub płodu u myszy i małąp, obniżenia masy płodu oraz opóźnienia kostnienia u myszy po podaniu w dawkach większych niż największe obecnie zalecane do stosowania u ludzi. Nie obserwowano takiego działania u zwierząt przy ekspozycji 1,3 razy wyższej niż ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Apremilast został wykryty w mleku karmiących myszy (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy apremilast lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. W związku z tym apremilast nie powinien być stosowany w czasie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. W badaniach na myszach nie obserwowano wpływu na płodność u samców przy ekspozycji trzykrotnie przekraczającej ekspozycję po podaniu dawek leczniczych, a u samic przy ekspozycji na poziomie ekspozycji po podaniu dawek leczniczych. Wyniki badań przedklinicznych w zakresie wpływu na płodność, patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Apremilast nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem apremilastu u pacjentów dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą to zaburzenia czynności układu pokarmowego, w tym biegunka (15,7%) oraz nudności (13,9%). Inne najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Objawy te w większości mają charakter łagodny lub umiarkowany.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane apremilastu stosowanego u pacjentów dorosłych z BD to: biegunka (41,3%), nudności (19,2%), ból głowy (14,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,5%), ból w nadbrzuszu (8,7%), wymioty (8,7%) i ból pleców (7,7%), które najczęściej mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego występowały na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj przemijały w ciągu czterech tygodni.

Reakcje nadwrażliwości obserwowano niezbyt często (patrz punkt 4.3).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u dorosłych pacjentów leczonych apremilastem zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W ramach każdej grupy układów lub narządów oraz częstości występowania objawy niepożądane ułożone zostały w kolejności odpowiadającej zmniejszającej się ciężkości.

Działania niepożądane u pacjentów dorosłych określono w oparciu o dane uzyskane w czasie badań klinicznych apremilastu oraz o doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych odpowiada częstości zgłaszanej w ramieniu otrzymującym apremilast w czterech badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (n = 1 945) lub w dwóch badaniach fazy III przeprowadzonych u pacjentów z łuszczycą (n=1184) oraz w badaniu fazy III u pacjentów z chorobą Behçeta (n = 207) (w Tabeli 3. przedstawiono najwyższą wartość z każdej z grup danych).

Częstość została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3 Sumaryczne zestawienie objawów niepożądanych występujących u pacjentów leczonych w kierunku łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy i choroby Behçeta (BD)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Objaw niepożądany
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Często	Zapalenie oskrzeli
		Zapalenia w obrębie nosogardzieli*
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt*
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
		Depresja
	Niezbyt często	Myśli i zachowania samobójcze, lęk, zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^{*, a}
	Często	Migrena* Napięciowy ból głowy*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka*
		Nudności*
	Często	Wymioty*
		Niestrawność
		Przyspieszone ruchy jelit
		Ból w górnej części brzucha*
		Refluks żołądkowo-przelykowy
Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
		Pokrzywka
	Częstość nieznaną	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała

* Przynajmniej jeden z tych objawów był zgłaszany jako ciężki

^a W przypadku ŁZS i łuszczycy częstość występowania została określona jako często.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia psychiczne

W badaniach klinicznych i doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano niezbyt częste przypadki myśli i zachowań samobójczych, natomiast dokonane samobójstwa zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, że powinni zgłosić lekarzowi wszelkie myśli samobójcze (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie masy ciała

Masa ciała pacjentów w czasie badań klinicznych była sprawdzana rutynowo. Średnie zmniejszenie masy ciała u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą leczonych 52 tygodnie wyniosło 1,99 kg. U 14,3% pacjentów obserwowano zmniejszenie masy ciała o 5-10%, podczas gdy w przypadku 5,7% pacjentów leczonych apremilastem obserwowano spadek masy ciała o więcej niż 10%. Żaden z tych pacjentów nie miał jawnych klinicznie objawów spowodowanych utratą masy ciała. W przypadku 0,1% pacjentów leczonych apremilastem konieczne było przerwanie leczenia z powodu spadku masy ciała. Średni obserwowany spadek masy ciała u dorosłych pacjentów z BD leczonych apremilastem przez 52 tygodnie wynosił 0,52 kg. Łącznie u 11,8% pacjentów przyjmujących apremilast obserwowano spadek masy ciała o 5–10%, natomiast u 3,8% pacjentów przyjmujących apremilast obserwowano spadek masy ciała o więcej niż 10%. U żadnego z tych pacjentów nie występowały jawne skutki kliniczne spadku masy ciała. Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z powodu działania niepożądanego w postaci zmniejszenia masy ciała. Należy zapoznać się z dodatkowymi ostrzeżeniami w punkcie 4.4 w odniesieniu do pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) mogą być narażeni na wyższe ryzyko powikłań w postaci ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania apremilastu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta oraz z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy lub choroby Behçeta profil bezpieczeństwa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek był porównywalny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania apremilastu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą lub chorobą Behçeta oraz umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apremilastu oceniono w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, trwającym 52 tygodnie (badanie SPROUT). Profil bezpieczeństwa apremilastu obserwowany podczas badania był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym wcześniej u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309;

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Badania apremilastu przeprowadzono na zdrowych osobach przy zastosowaniu maksymalnej całkowitej dobowej dawki 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) podawanej przez 4,5 doby, nie obserwując toksyczności ograniczającej dawkowanie. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku oznak i objawów niepożądanych oraz rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego. W przypadku przedawkowania zaleca się wdrożenie leczenia objawowego oraz podtrzymującego

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA32.

Mechanizm działania

Apremilast, doustny małącząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest swoistą fosfodiesterazą cyklicznego adenozyonomonofosforanu (cAMP) i główną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF- α , IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Te przekaźniki pro- i przeciwzapalne są również związane z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz łuszczycą.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów apremilast znacząco, ale nie całkowicie, obniżał stężenie IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 oraz TNF- α w osoczu. Po 40 tygodniach leczenia apremilastem obserwowano zmniejszenie stężenia IL-17 oraz IL-23, oraz zwiększenie stężenia IL-10 w osoczu. W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą apremilast zmniejszał grubość naskórka, naciek komórek zapalnych i ekspresję genów prozapalnych, w tym genów indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 oraz IL-8. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z BD leczonych apremilastem występował istotny dodatni związek pomiędzy zmianą stężenia TNF-alfa w osoczu a skutecznością kliniczną mierzoną w oparciu o liczbę owrzodzeń w jamie ustnej.

Apremilast podawany w dawce 50 mg dwa razy na dobę nie prowadził do wydłużenia odstępu QT u zdrowych osób.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność apremilastu zostały poddane ocenie w 3 wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3). Badania były zaprojektowane w podobny sposób i przeprowadzone z udziałem dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 spuchnięte stawy oraz ≥ 3 tkliwe stawy), pomimo wcześniejszego leczenia małącząsteczkowymi lub biologicznymi LMPCh. 1 493 pacjentów poddano randomizacji i podawano placebo, apremilast w dawce 20 mg lub apremilast w dawce 30 mg doustnie dwa razy na dobę.

Pacjenci biorący udział w tych badaniach mieli zdiagnozowane PsA od co najmniej 6 miesięcy. W badaniu PALACE 3 wymagane było również występowanie przynajmniej jednej zmiany skórnej (o średnicy przynajmniej 2 cm). Apremilast był stosowany w monoterapii (34,8%) lub w połączeniu ze stałymi dawkami małącząsteczkowych LMPCh (65,2%). Pacjenci otrzymywali apremilast w połączeniu z metotreksatem (MTX, ≤ 25 mg/tydzień, 54,5%), sulfasalazyną (SSZ, ≤ 2 g/dobę, 9,0%) lub leflunomidem (LEF; ≤ 20 mg/dobę, 7,4%). Niedozwolone było równoczesne leczenie biologicznymi LMPCh, włączając w to inhibitory TNF. Pacjenci z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów zostali włączeni do opisanych trzech badań, w tym pacjenci z symetrycznym zapaleniem stawów (62,0%), niesymetrycznym, nielicznostawowym zapaleniem stawów (26,9%), zapaleniem stawu międzypaliczkowego dalszego (6,2%), z okaleczającym zapaleniem stawów (2,7%) oraz pacjenci z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa (2,1%). Pacjenci, u których uprzednio stwierdzono entezopatię (63%) lub zapalenie palców (42%) zostali włączeni do badania. Łącznie 76,4% pacjentów było uprzednio leczonych z wykorzystaniem wyłącznie małącząsteczkowych LMPCh, natomiast 22,4% pacjentów było uprzednio leczonych biologicznymi LMPCh, włączając w to 7,8% pacjentów, u których wcześniejsze leczenie biologicznymi LMPCh skończyło się niepowodzeniem. Mediana czasu trwania łuszczycowego zapalenia stawów wynosiła 5 lat.

Zgodnie z planem badania, pacjenci, u których tkliwość i opuchlizna stawów nie zmniejszyła się o co najmniej 20% w 16 tygodniu, uznawani byli za pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Pacjenci otrzymujący placebo, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, byli rerandomizowani w sposób zaślepiony w stosunku 1:1 do leczenia apremilastem w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub 30 mg dwa razy na dobę. W tygodniu 24 wszyscy pacjenci otrzymujący do tego momentu placebo zaczęli przyjmować apremilast w dawce 20 lub 30 mg dwa razy na dobę. Po 52 tygodniach leczenia pacjenci mogli dalej otrzymywać apremilast w dawce 20 mg lub 30 mg w ramach długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania będącego przedłużeniem badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat (260 tygodni).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16 tygodniu osiągnęli odpowiedź 20 w skali *American College of Rheumatology* (ACR).

Leczenie apremilastem skutkowało w tygodniu 16 znacząca poprawą w zakresie objawów i oznak łuszczykowego zapalenia stawów na poziomie ACR 20, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 (odpowiedzi na leczenie w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, oraz w zbiorczych danych z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3), dla apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę zostały pokazane w Tabeli 4. Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 24 tygodnia.

W przypadku pacjentów, którzy na początku zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, w oparciu o zbiorcze dane z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 52 tygodnia (Rycina 1.).

Tabela 4 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie spełniającą kryteria ACR w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 oraz w zbiorczych danych z tych badań w 16 tygodniu

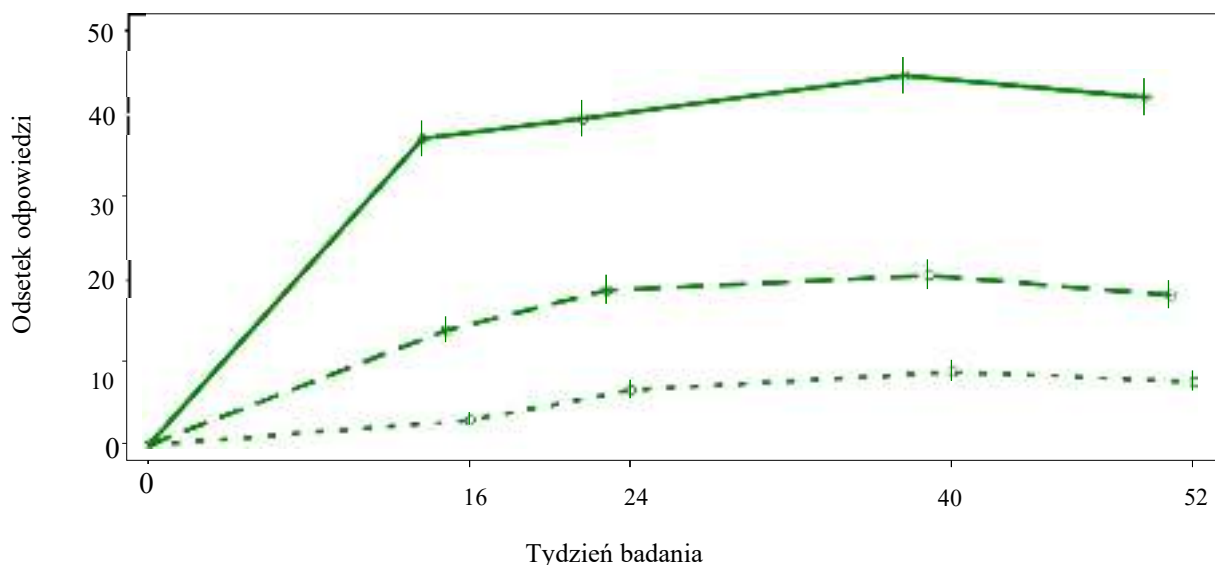
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		DANE ZBIORCZE	
	Placebo +/- LMPCh N = 168	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 168	Placebo +/- LMPCh N = 159	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 162	Placebo +/- LMPCh N = 169	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 167	Placebo +/- LMPCh N = 496	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę +/- LMPCh N = 497
ACR 20 ^a								
Tydzień 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Tydzień 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Tydzień 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo

**p ≤ 0,001 grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo

a N oznacza liczbę pacjentów randomizowanych i leczonych

Rycina 1 Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną na poziomie ACR 20/50/70 w 52 tygodniu w zbiorczej analizie danych z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3



Punkt końcowy	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)

Punkt końcowy —●— ACR 20 - - - ● - - - ACR 50 ·····●····· ACR 70

*NRI: z ang. *non responder imputation*. Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed punktem czasowym oraz pacjenci, w przypadku których dostępne dane były niewystarczające dla określenia poziomu odpowiedzi w punkcie czasowym, byli traktowani jak pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna.

Spośród 497 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 375 (75%) pacjentów kontynuowało leczenie w 52 tygodniu. W grupie tej odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 wynosił w 52 tygodniu odpowiednio 57%, 25% oraz 11%. Spośród 497 pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 375 (75%) pacjentów zostało włączonych do długoterminowych badań przedłużonych, a spośród nich 221 (59%) pacjentów kontynuowało leczenie w 260 tygodniu. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR w długoterminowych, prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych utrzymywała się przez okres do 5 lat.

Odpowiedzi obserwowane w grupie leczonej apremilastem były podobne u pacjentów zarówno otrzymujących, jak i nieotrzymujących jednocześnie LMPCh, w tym MTX. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20, był wyższy w 16 tygodniu w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej LMPCh lub leki biologiczne, niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Podobna odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR wystąpiła w przypadku pacjentów z różnymi typami łuszczycowego zapalenia stawów, włączając w to pacjentów z zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP). Liczba pacjentów z okaleczającym zapaleniem stawów oraz dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa była zbyt niska, aby pozwolić na wiarygodną ocenę.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, w 16 tygodniu obserwowano poprawę w Skali Aktywności Choroby DAS (ang. *Disease Activity Scale*) 28, mierzonej poprzez poziom białka C-reaktywnego (CRP) oraz zwiększenie odsetka pacjentów którzy spełnili zmodyfikowane kryteria

odpowiedzi łuszczycowego zapalenia stawów (wskaźnik PsARC), w przypadku pacjentów z grupy leczonej apremilastem, w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej placebo (nominalne wartości p wynosiły odpowiednio $p < 0,0004$ i $p \leq 0,0017$). Poprawa wyniku DAS28(CRP) utrzymała się do 24 tygodnia. Poprawa wyniku DAS28(CRP) i poprawa wskaźnika PsARC utrzymały się do 52 tygodnia u pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

Poprawę parametrów aktywności obwodowej, typowych dla łuszczycowego zapalenia stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, palce ze stanem zapalnym oraz zapalenie przyczepów ścięgniowych) oraz poprawę zmian skórnych związanych z łuszczycą, obserwowano w 16 i 24 tygodniu u pacjentów należących do grupy przyjmującej apremilast. Opisana poprawa utrzymała się do 52 tygodnia u pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

W prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych odpowiedź kliniczna w zakresie tych samych parametrów aktywności obwodowej i zmian skórnych związanych z łuszczycą utrzymywała się przez czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat.

Funkcje fizyczne oraz jakość życia zależna od stanu zdrowia

U pacjentów leczonych apremilastem wykazano znaczącą poprawę funkcji fizycznych, zgodnie ze zmianą od wartości początkowej wartości współczynnika niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia HAQ-DI, (ang. *Health Assessment Questionnaire*), w porównaniu do placebo w 16 tygodniu w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 oraz w danych zbiorczych. Poprawa wyniku HAQ-DI utrzymała się w 24 tygodniu.

W przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy na początku badania zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, zmiana wartości HAQ-DI w 52 tygodniu w stosunku do wartości początkowej wyniosła $-0,333$, zgodnie ze zbiorczą analizą otwartej fazy badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 wykazano w 16 i 24 tygodniu znaczącą poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia u pacjentów leczonych apremilastem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, mierzonej zmianami w stosunku do wartości wyjściowej w obszarze funkcjonowania fizycznego (PF, ang. *physical functioning*) zgodnie z Kwestionariuszem Oceny Jakości Życia, wersja 2 (SF-36v2, ang. *Short Form Health Survey version 2*), oraz oceną uzyskaną w Kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Osób Przewlekłe Chorych FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). Poprawa w wyniku FACIT-F utrzymała się do 52 tygodnia w przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani do grupy przyjmującej apremilast.

W prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych poprawa funkcji fizycznych ocenionych za pomocą HAQ-DI i aspektu PF w kwestionariuszu SF36v2 oraz wyniku FACIT-F utrzymywała się przez czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat.

Łuszczyca u pacjentów dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność apremilastu zostały poddane ocenie w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach kontrolowanych z wykorzystaniem placebo (badania ESTEEM 1 oraz ESTEEM 2), w których wzięło udział w łącznie 1 257 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, u których powierzchnia ciała dotknięta zmianami stanowiła $\geq 10\%$, wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) wynosił ≥ 12 , wskaźnik SPGA (ang. *static Physician Global Assessment*) wynosił ≥ 3 (umiarkowana lub ciężka) oraz którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Do 32 tygodnia badania te miały podobny schemat. W przypadku obu badań pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę

lub placebo przez 16 tygodni (faza kontrolowana z wykorzystaniem placebo), a w tygodniach 16-32 wszyscy pacjenci otrzymywali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (faza podtrzymująca). Podczas randomizowanej fazy odstawienia leczenia (tygodnie 32-52), pacjenci początkowo przydzieleni do grupy przyjmującej apremilast, u których nastąpiło przynajmniej 75% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) lub 50% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) w 32 tygodniu byli rerandomizowani do grupy przyjmującej placebo lub do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy zostali rerandomizowani do grupy placebo i którzy utracili odpowiedź PASI-75 (ESTEEM 1) lub utracili 50% poprawy PASI w 32. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym (ESTEEM 2), byli ponownie leczeni apremilastem w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, u których nie wystąpiła poprawa mierzona współczynnikiem PASI do 32 tygodnia lub pacjenci, którzy początkowo byli randomizowani do grupy otrzymującej placebo kontynuowali przyjmowanie apremilastu do 52 tygodnia. W ramach badania dozwolone było miejscowe stosowanie na twarzy, pachach oraz pachwinach kortykosteroidów o niskiej mocy, szamponów ze smołą pogazową i (lub) preparatów do stosowania na skórze głowy zawierających kwas salicylowy. Ponadto, pacjenci, którzy w 32 tygodniu nie osiągnęli poprawy na poziomie PASI-75 w badaniu ESTEEM 1 lub na poziomie PASI-50 w badaniu ESTEEM 2, mogli stosować miejscowe leki przeciwko łuszczycy i (lub) fototerapię równoległą do apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę.

Po 52 tygodniach leczenia pacjenci mogli dalej otrzymywać apremilast w dawce 30 mg w ramach długoterminowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania będącego przedłużeniem badań ESTEEM 1 i ESTEEM 2 przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat (260 tygodni).

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wystąpiła odpowiedź kliniczna na poziomie PASI-75. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wskaźnik sPGA miała wartość czysty (0) lub prawie czysty (1).

Średni współczynnik PASI na początku wynosił 19,07 (mediana 16,80), natomiast odsetek pacjentów ze wskaźnikiem sPGA równym 3 (umiarkowane) oraz 4 (ciężkie) wynosił na początku odpowiednio 70,0% oraz 29,8%, ze średnią powierzchnią ciała dotkniętą zmianami na początku na poziomie 25,19% (mediana 21,0%). Około 30% wszystkich pacjentów było wcześniej leczonych z wykorzystaniem fototerapii, natomiast 54% otrzymywało wcześniej konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe i (lub) biologiczne łuszczycy (włączając w to pacjentów nieodpowiadających na leczenie), z czego 37% otrzymywało wcześniej konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe, natomiast 30% poddało się leczeniu biologicznemu. Około jedna trzecia pacjentów nie otrzymała wcześniej fototerapii ani konwencjonalnego czy biologicznego leczenia systemowego. U 18% wszystkich pacjentów stwierdzono łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-50, -75 oraz -90, a wskaźnik sPGA miał wartość czysty (0) lub prawie czysty (1), zostały przedstawione poniżej w Tabeli 5. Leczenie apremilastem prowadziło do znaczącej poprawy przy umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo, jak wykazano poprzez odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu poprawa kliniczna była na poziomie PASI-75. Poprawę kliniczną mierzoną z wykorzystaniem wskaźników sPGA, PASI-50 i PASI-90 wykazano również w 16. tygodniu. Ponadto wykazano korzyści z podawania apremilastu w leczeniu wielu objawów łuszczycy, włączając w to świąd, chorobę paznokci, objawy w rejonie owłosionej skóry głowy oraz wskaźniki jakości życia.

Tabela 5 Odpowiedź kliniczna w 16 tygodniu w badaniach ESTEEM 1 oraz ESTEEM 2 (FAS^a (ang. *Full Analysis Set*) LOCF^b (ang. *Last Observation Carried Forward*))

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę*	Placebo	Apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Wskaźnik sPGA^d czysty lub prawie czysty, 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)
Procentowa zmiana średniej powierzchnia ciała dotkniętej zmianami^e (%) średnia ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Zmiana świądu VAS^f (mm), średnia ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Zmiana DLQI^g (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>), średnia ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Zmiana SF-36 MCS^h, średnia ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 grupa otrzymująca apremilast vs. grupa otrzymująca placebo, poza wartością PASI 90 oraz zmianą SF-36 MCS w badaniu ESTEEM 2, gdzie wartości wyniosły odpowiednio p = 0,0042 i p = 0,0078.

^a FAS = pełny zestaw analiz (ang. *Full Analysis Set*)

^b LOCF = przeniesienie poprzedniej obserwacji do kolejnego punktu (ang. *Last Observation Carried Forward*)

^c PASI = wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*)

^d sPGA = statyczna Ogólna Ocena przez Lekarza (ang. *Static Physician Global Assessment*)

^e BSA = powierzchnia ciała (ang. *Body Surface Area*)

^f VAS = wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); 0 = najlepiej, 100 = najgorzej

^g DLQI = Wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*); 0 = najlepiej, 30 = najgorzej

^h SF-36 MCS = skrócony kwestionariusz efektu medycznego, 36-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia, podsumowanie elementu dotyczącego zdrowia psychicznego (ang. *Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary*)

Korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania apremilastu została wykazana w wielu podgrupach, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych parametrów demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki klinicznej schorzenia (w tym cech takich jak: czas trwania łuszczycy oraz łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie). Korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania apremilastu wykazano również niezależnie od tego, czy pacjent uprzednio był leczony w kierunku łuszczycy i niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Podobny odsetek odpowiedzi stwierdzono we wszystkich kategoriach wagowych.

Odpowiedź na apremilast w porównaniu do placebo była szybka, ze znaczną poprawą w zakresie objawów podmiotowych i przedmiotowych łuszczycy włączając w to wskaźnik PASI, dyskomfort/ból skóry oraz świąd w 2 tygodniu. Ogólnie, odpowiedź mierzona za pomocą wskaźnika PASI została osiągnięta w 16 tygodniu i utrzymana do 32 tygodnia.

W obu badaniach, średnia procentowa poprawa wskaźnika PASI w porównaniu do stanu początkowego była niezmienna podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia w przypadku pacjentów rerandomizowanych w 32 tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (Tabela 6).

Tabela 6 Utrzymanie się efektów działania wśród pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w tygodniu 0 oraz ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w tygodniach od 32 do 52

	Punkt czasowy	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacjenci, u których w 32 tygodniu wystąpiła poprawa na poziomie PASI-75	Pacjenci, u których w 32 tygodniu wystąpiła poprawa na poziomie PASI-50
Procentowa zmiana wskaźnika PASI w stosunku do stanu początkowego, średnia (%) ± SD ^a	Tydzień 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Tydzień 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Tydzień 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Zmiana DLQI w stosunku do stanu początkowego, średnia ± SD ^a	Tydzień 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Tydzień 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Tydzień 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Odsetek pacjentów z Ogólną Oceną Łuszczycy Owłosionej Skóry Głowy przez Lekarza (wskaźnik ScPGA) równą 0 lub 1, n/N (%) ^b	Tydzień 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Tydzień 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Tydzień 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a łącznie z pacjentami rerandomizowanymi do grupy otrzymującymi apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu z wartością początkową i późniejszą w tygodniu podlegającym ocenie.

^b wartość liczby N jest zależna od liczby pacjentów z umiarkowanymi lub cięższymi objawami w rejonie owłosionej skóry głowy w punkcie początkowym, którzy byli rerandomizowani do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu. Pacjenci, w przypadku których dane były niepełne, sklasyfikowani zostali jako pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź.

W badaniu ESTEEM 1 u około 61% pacjentów rerandomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w 32 tygodniu w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75. U 11,7% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej PASI-75 i którzy byli rerandomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32 tygodniu podczas randomizowanej fazy odstawienia leczenia, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75. Mediana czasu do utraty odpowiedzi na poziomie PASI-75 u pacjentów rerandomizowanych do grupy otrzymującej placebo wynosiła 5,1 tygodnia.

W badaniu ESTEEM 2 u około 80,3% pacjentów rerandomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w 32 tygodniu, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-50. U 24,2% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej PASI-50, którzy byli rerandomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32 tygodniu podczas randomizowanej fazy odstawienia leczenia, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-50. Mediana czasu

do utraty 50% wartości wcześniejszej poprawy w skali PASI obserwowanej w 32 tygodniu wynosiła 12,4 tygodnia.

Po randomizowanej fazie odstawienia leczenia w 32 tygodniu, u około 70% pacjentów w badaniu ESTEEM 1 oraz 65,6% pacjentów w badaniu ESTEEM 2 doszło do ponownego uzyskania odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI-75 (ESTEEM 1) lub PASI-50 (ESTEEM 2) po wznowieniu leczenia apremilastem. W związku ze schematem badania, czas ponownego leczenia był zmienny i mieścił się w zakresie od 2,6 do 22,1 tygodni.

W badaniu ESTEEM 1, pacjenci randomizowani do grupy otrzymującej apremilast na początku badania, u których nie wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75 w 32 tygodniu, mogli równocześnie stosować leczenie miejscowe i (lub) fototerapię UVB w tygodniach od 32 do 52. U 12% spośród tych pacjentów w 52 tygodniu stwierdzono odpowiedź na leczenie na poziomie PASI-75 podczas leczenia apremilastem w połączeniu z leczeniem miejscowym i (lub) fototerapią.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczycy paznokci (zmniejszenie) obserwowano w 16 tygodniu u pacjentów otrzymujących apremilast, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, mierzona jako średnia zmiana procentowa wskaźnika NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) od wartości początkowej (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0052$). Dalszą poprawę w zakresie łuszczycy paznokci obserwowano w 32 tygodniu u pacjentów nieprzerwanie leczonych apremilastem.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczycy owłosionej skóry głowy o ciężkości przynajmniej umiarkowanej (≥ 3), mierzona jako odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wskaźnik ScPGA (ang. *Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*) był na poziomie czysty (0) lub minimalny (1), obserwowano u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (dla obu badań $p < 0,0001$). Ogólnie, poprawa utrzymywała się u pacjentów, którzy byli rerandomizowani do grupy otrzymującej apremilast w tygodniach od 32 do 52 (Tabela 6).

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2, została stwierdzona znacząca poprawa jakości życia mierzona wskaźnikiem DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) oraz SF-36v2MCS u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (Tabela 5). Poprawa DLQI utrzymywała się do 52 tygodnia u pacjentów rerandomizowanych w 32 tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (Tabela 6). Ponadto, w badaniu ESTEEM 1 stwierdzono znaczącą poprawę wskaźnika WLQ-25 (ang. *Work Limitations Questionnaire*) u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Spośród 832 pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, 443 pacjentów (53%) zostało włączonych do prowadzonych metodą otwartej próby badań będących przedłużeniem ESTEEM 1 i ESTEEM 2, a spośród nich 115 pacjentów (26%) kontynuowało leczenie w 260 tygodniu. U pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie apremilastu w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu będącym przedłużeniem badań ESTEEM 1 i ESTEEM 2, zasadniczo utrzymywała się poprawa w zakresie wskaźnika PASI, powierzchni ciała dotkniętej zmianami, świądu, zmian w obrębie paznokci i jakości życia przez okres do 5 lat.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą oceniano przez łączny czas trwania leczenia wynoszący do 5 lat. Długoterminowe doświadczenie w prowadzonych metodą otwartej próby badaniach przedłużonych apremilastu było ogólnie porównywalne do badań trwających 52 tygodnie.

Łuszczyca u dzieci i młodzieży

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo (SPROUT) przeprowadzono z udziałem 245 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (włącznie) z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które kwalifikowały się do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego. U włączonych do badania pacjentów wskaźnik sPGA miał wartość ≥ 3 (nasilenie choroby umiarkowane lub ciężkie), powierzchnia ciała dotknięta zmianami stanowiła $\geq 10\%$,

wskaźnik PASI wynosił ≥ 12 , a łuszczyca była niewystarczająco kontrolowana lub nie kwalifikowała się do leczenia miejscowego.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apremilast (n = 163) lub placebo (n = 82) przez 16 tygodni. Pacjenci z początkową masą ciała od 20 kg do < 50 kg otrzymywali apremilast w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę, a pacjenci z początkową masą ciała ≥ 50 kg otrzymywali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub placebo dwa razy na dobę. W 16. tygodniu grupa otrzymująca placebo zaczęła otrzymywać apremilast (z dawką zależną od początkowej masy ciała), a grupa otrzymująca apremilast dalej otrzymywała lek (zgodnie z pierwotnie ustalonym dawkowaniem) do 52. tygodnia. Pacjenci mogli stosować kortykosteroidy o niskiej lub słabej mocy miejscowo na twarz, pachy i pachwiny oraz nielecnicze środki nawilżające skórę tylko na zmiany chorobowe na ciele.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w zakresie wskaźnika sPGA (zdefiniowaną jako czysty [0] lub prawie czysty [1], z co najmniej 2-punktową redukcją względem wartości początkowej) w 16. tygodniu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź na poziomie PASI-75 (co najmniej 75% zmniejszenie współczynnika PASI względem wartości początkowej) w 16. tygodniu. Inne punkty końcowe w 16. tygodniu obejmowały odsetek uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź na poziomie PASI-50 (co najmniej 50% zmniejszenie współczynnika PASI względem wartości początkowej), odpowiedź na poziomie PASI-90 (co najmniej 90% zmniejszenie współczynnika PASI względem wartości początkowej) i odpowiedź w zakresie Wskaźnika Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia Dzieci (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) (całkowity wskaźnik CDLQI 0 lub 1), procentową zmianę względem wartości początkowej w powierzchni ciała dotkniętej zmianami, zmianę względem wartości początkowej wskaźnika PASI i zmianę względem wartości początkowej całkowitego wskaźnika CDLQI.

Włączeni do badania pacjenci byli w wieku od 6 do 17 lat, z medianą wieku wynoszącą 13 lat; 41,2% pacjentów było w wieku od 6 do 11 lat, a 58,8% pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat. Średnia początkowa powierzchnia ciała objęta zmianami wynosiła 31,5% (mediana 26,0%), średni początkowy współczynnik PASI wynosił 19,8 (mediana 17,2), a odsetek osób ze wskaźnikiem sPGA wynoszącym 3 (umiarkowany) i 4 (ciężki) na początku badania wynosił odpowiednio 75,5% i 24,5%. Spośród włączonych do badania pacjentów 82,9% nie otrzymywało wcześniej konwencjonalnego leczenia ogólnoustrojowego, 82,4% nie otrzymywało wcześniej fototerapii, a 94,3% nie otrzymywało leków biologicznych.

Wyniki skuteczności w tygodniu 16. zamieszczono w Tabeli 7.

Tabela 7 Wyniki skuteczności w tygodniu 16. u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja ITT)

Punkt końcowy ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Liczba zrandomizowanych pacjentów	N = 82	N = 163
Odpowiedź w zakresie sPGA ^b	11,5%	33,1%
Odpowiedź na poziomie PASI-75 ^b	16,1%	45,4%
Odpowiedź na poziomie PASI-50 ^b	32,1%	70,5%
Odpowiedź na poziomie PASI-90 ^b	4,9%	25,2%
Zmiana procentowa powierzchni ciała dotkniętej zmianami względem wartości początkowej ^c	-21,82 ±5,104	-56,59 ±3,558
Zmiana wskaźnika CDLQI względem wartości początkowej ^{c, d}	-3,2 ±0,45	-5,1 ±0,31
Liczba pacjentów z początkową wartością wskaźnika CDLQI ≥ 2	N = 76	N = 148
Odpowiedź w zakresie wskaźnika CDLQI ^b	31,3%	35,4%

BSA = powierzchnia ciała (ang. *body surface area*); CDLQI = Wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia Dzieci (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*); ITT = zgodna

z zamiarem leczenia (ang. *intent to treat*); PASI = wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczykowych zmian skórnych (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*); sPGA = statyczna Ogólna Ocena przez Lekarza (ang. *Static Physician Global Assessment*);

^a Apremilast w dawce 20 lub 30 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo w 16. tygodniu; wartość $p < 0,0001$ dla odpowiedzi w zakresie wskaźnika sPGA i na poziomie PASI-75, nominalna wartość $p < 0,01$ dla wszystkich pozostałych punktów końcowych z wyjątkiem odpowiedzi w zakresie wskaźnika CDLQI (nominalna wartość $p 0,5616$).

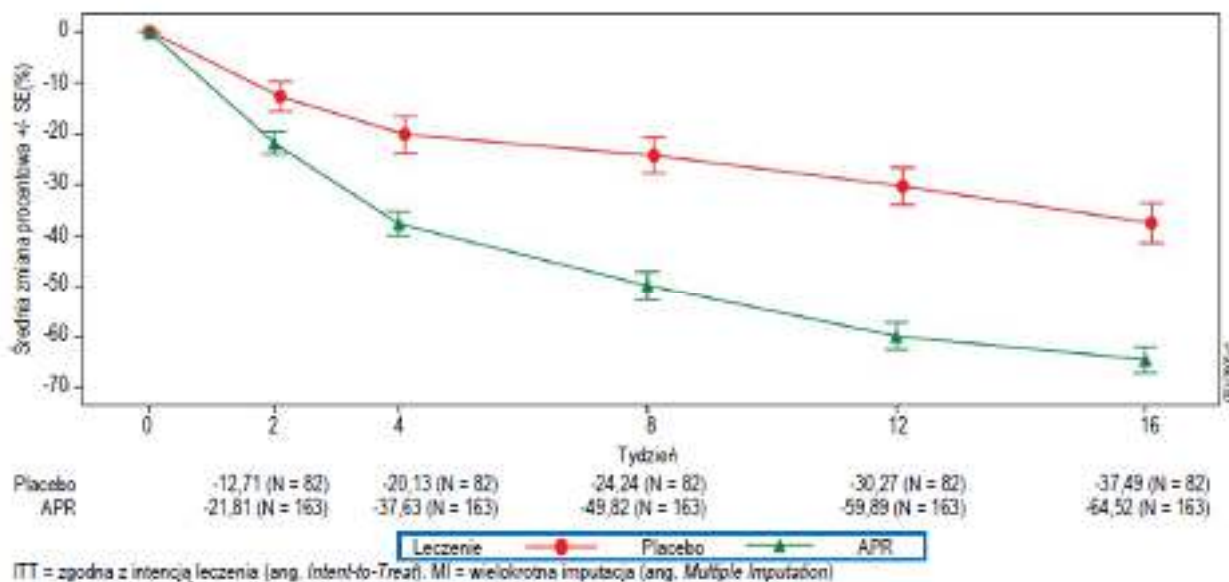
^b Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź

^c Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów +/- błąd standardowy

^d 0 = najlepszy wynik, 30 = najgorszy wynik

Średnią procentową zmianę całkowitego wskaźnika PASI względem wartości początkowej u pacjentów leczonych apremilastem i otrzymujących placebo w fazie kontrolowanej placebo przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2 Zmiana procentowa względem wartości początkowej całkowitego wskaźnika PASI do 16. tygodnia (populacja ITT; MI)



Wśród pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy otrzymującej apremilast odpowiedź w zakresie wskaźnika sPGA, odpowiedź na poziomie PASI-75 oraz inne punkty końcowe uzyskane w 16. tygodniu zostały utrzymane do tygodnia 52.

Choroba Behçeta

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apremilastu oceniano w ramach wielośrodkowego, randomizowanego badania fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (RELIEF) z udziałem pacjentów dorosłych z czynną chorobą Behçeta (BD) z owrzodzeniami w jamie ustnej. Pacjenci byli leczeni wcześniej co najmniej jednym lekiem niebiologicznym na BD w związku z owrzodzeniami w jamie ustnej i byli kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego. Stosowanie leczenia towarzyszącego BD było niedozwolone. Kryteria rozpoznania BD opracowane przez Międzynarodową Grupę Badawczą (ISG, ang. *International Study Group*) spełniała badana populacja ze stwierdzonymi w wywiadzie zmianami skórnymi (98,6%), owrzodzeniem narządów płciowych (90,3%), objawami mięśniowo-szkieletowymi (72,5%), objawami ocznymi (17,4%), objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (9,7%) lub objawami ze strony układu pokarmowego (9,2%), zapaleniem najądrza (2,4%) i zajęciem naczyń (1,4%). Wykluczono pacjentów z ciężką postacią BD, zdefiniowanych jako osoby z aktywnym zajęciem głównych narządów (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub tętniak tętnicy płucnej).

Zrandomizowano łącznie 207 pacjentów z BD w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (n = 104) albo placebo (n = 103) przez 12 tygodni (faza kontrolowana placebo), a od 12. do 64. tygodnia wszyscy pacjenci przyjmowali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (faza leczenia substancją czynną). Pacjenci byli w wieku od 19 do 72 lat, a średni wiek wynosił 40 lat. Średni czas trwania BD wynosił 6,84 roku. U wszystkich pacjentów stwierdzono w wywiadzie nawracające owrzodzenia w jamie ustnej z co najmniej dwoma owrzodzeniami w jamie ustnej podczas kwalifikacji do badania i w momencie randomizacji: średnia liczba owrzodzeń w jamie ustnej w punkcie początkowym w grupach otrzymujących apremilast i placebo wynosiła odpowiednio 4,2 i 3,9.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło AUC dla liczby owrzodzeń w jamie ustnej od punktu początkowego do 12. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały inne wskaźniki dotyczące owrzodzeń w jamie ustnej: wynik oceny bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej w wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analog Scale*), odsetek pacjentów bez owrzodzeń w jamie ustnej (odpowiedź całkowita), czas do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej oraz odsetek pacjentów, u których doszło do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej do 6. tygodnia i u których w dalszym ciągu nie występowały owrzodzenia w jamie ustnej podczas żadnej wizyty przez co najmniej sześć dodatkowych tygodni w trakcie 12-tygodniowej fazy leczenia kontrolowanej placebo. Do innych punktów końcowych należały: wynik oceny aktywności zespołu Behçeta BSAS (ang. *Behçet's Syndrome Activity Score*), wynik oceny według formularza BDCAF (ang. *Behçet Disease Current Activity Form*), w tym wskaźnik BDCAI (ang. *Behçet Disease Current Activity Index*), wrażenie aktywności choroby w ocenie pacjenta, ogólne wrażenie aktywności choroby w ocenie lekarza oraz wynik oceny według kwestionariusza BD QoL (ang. *Behçet Disease Quality of Life Questionnaire*).

Wskaźniki dotyczące owrzodzeń w jamie ustnej

Stosowanie apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę spowodowało istotną poprawę w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej, na co wskazywała wartość AUC liczby owrzodzeń w jamie ustnej od punktu początkowego do 12. tygodnia ($p < 0,0001$) w porównaniu z placebo.

Wykazano istotną poprawę w zakresie innych wskaźników dotyczących owrzodzeń w jamie ustnej w 12. tygodniu.

Tabela 8 Odpowiedź kliniczna w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej w 12. tygodniu w badaniu RELIEF (populacja ITT)

Punkt końcowy^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg dwa razy na dobę N = 104
AUC ^b liczby owrzodzeń w jamie ustnej od punktu początkowego do 12. tygodnia (MI)	Średnia LS 222,14	Średnia LS 129,54
Zmiana bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej mierzonego w skali VAS ^c w 12. tygodniu względem wartości początkowej (MMRM)	Średnia LS -18,7	Średnia LS -42,7
Odsetek uczestników, u których doszło do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej (brak owrzodzeń w jamie ustnej) do 6. tygodnia i u których w dalszym ciągu nie występowały owrzodzenia w jamie ustnej podczas żadnej wizyty przez co najmniej 6 dodatkowych tygodni w trakcie 12-tygodniowej fazy leczenia kontrolowanej placebo	4,9%	29,8%
Mediana czasu (w tygodniach) do ustąpienia owrzodzeń w jamie ustnej w trakcie fazy leczenia kontrolowanej placebo	8,1 tygodnia	2,1 tygodnia
Odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź całkowita w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej w 12. tygodniu (NRI)	22,3%	52,9%
Odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź częściowa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej ^d w 12. tygodniu (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = zgodna z zamiarem leczenia (ang. *Intent To Treat*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*); MI = wielokrotna imputacja (ang. *Multiple Imputation*); MMRM = model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (ang. *Mixed-effects Model for Repeated Measures*); NRI = kwalifikacja do grupy nieodpowiadającej na leczenie (ang. *Non-Responder Imputation*)

^a Wartość $p < 0,0001$ dla wszystkich porównań apremilastu i placebo

^b AUC = pole powierzchni pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*)

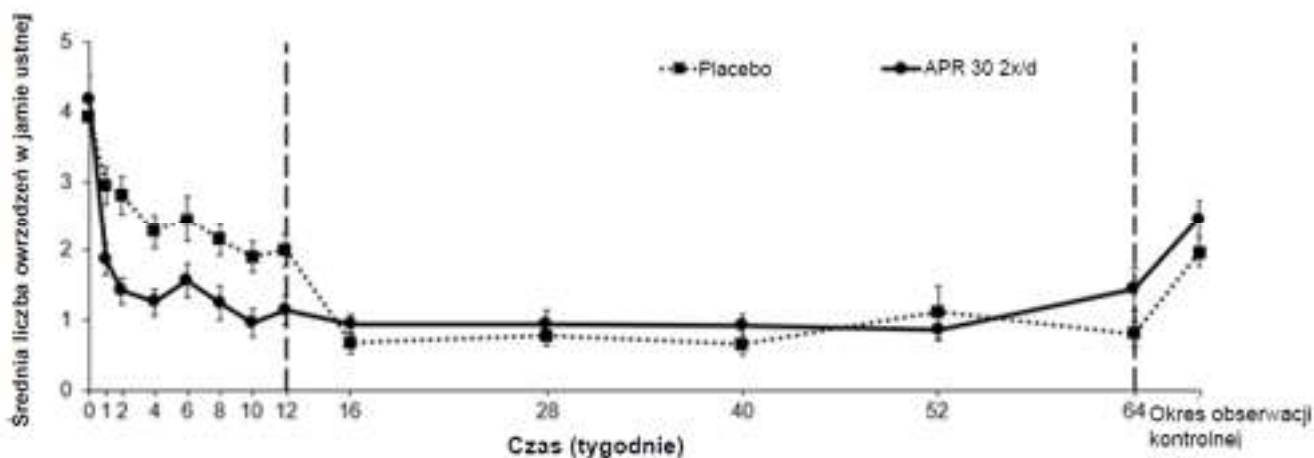
^c VAS = wizualna skala analogowa; 0 = brak bólu, 100 = najsilniejszy możliwy ból

^d Odpowiedź częściowa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej = zmniejszenie liczby owrzodzeń w jamie ustnej o $\geq 50\%$ po punkcie początkowym (analiza eksploracyjna); nominalna wartość $p = < 0,0001$

Spśród 104 pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę 75 pacjentów (około 72%) kontynuowało przyjmowanie tego produktu w 64. tygodniu. W grupie otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę obserwowano istotne zmniejszenie średniej liczby owrzodzeń w jamie ustnej ($p \leq 0,0015$) i bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej ($p \leq 0,0035$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo podczas każdej wizyty już w 1. tygodniu aż do 12. tygodnia. Wśród pacjentów, których nieprzerwanie leczono apremilastem i którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej i zmniejszenie bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej utrzymywały się do 64. tygodnia (Ryciny 3 i 4).

Wśród pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, którzy kontynuowali udział w badaniu, odsetki pacjentów z odpowiedzią całkowitą i odpowiedzią częściową w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej utrzymywały się do 64. tygodnia (odpowiednio 53,3% i 76,0%).

Rycina 3 Średnia liczba owrzodzeń w jamie ustnej w poszczególnych terminach do 64. tygodnia (populacja ITT; DAO)



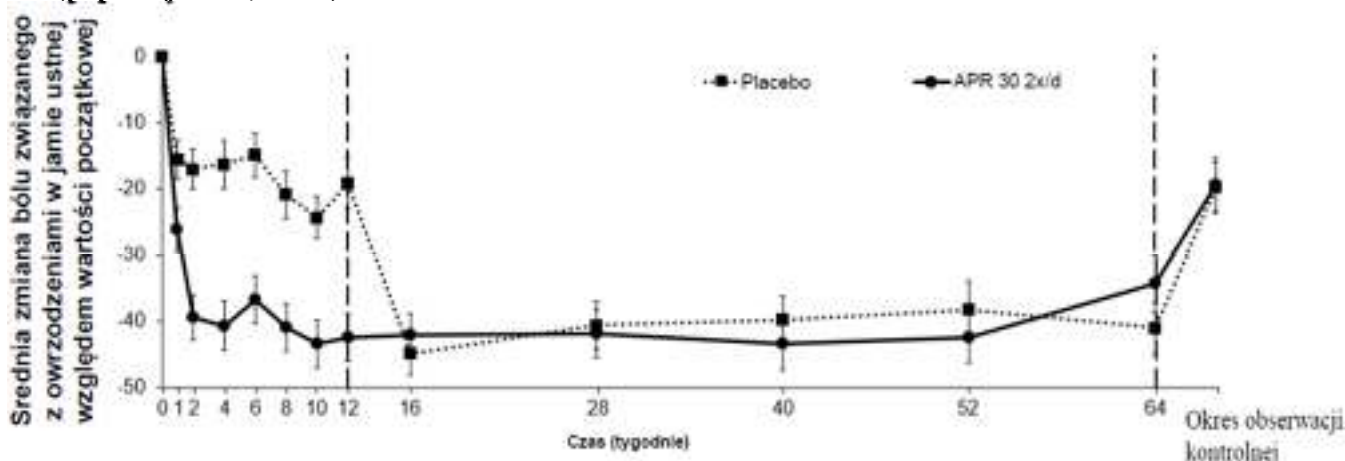
Tygodnie	0	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Obserwacja kontrolna
Placebo, n (średnia)	103 (3,9)	98 (2,8)	97 (2,8)	95 (2,5)	91 (2,2)	86 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	71 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 2x/d (średnia)	104 (4,2)	101 (1,4)	101 (1,3)	101 (1,6)	98 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,8)	85 (0,8)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT = zgodna z zamiarem leczenia (ang. *Intent To Treat*); DAO = analiza danych zaobserwowanych (ang. *Data As Observed*). APR 30 2x/d = apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę.

Uwaga: Placebo albo APR 30 mg 2x/d wskazuje grupę leczenia, do której zostali zrandomizowani pacjenci. W 12. tygodniu pacjenci z grupy leczenia otrzymującej placebo przeszli do grupy APR 30 2x/d.

Termin obserwacji kontrolnej przypadał po upływie czterech tygodni po ukończeniu przez pacjentów 64. tygodnia albo czterech tygodni po przerwaniu leczenia przez pacjentów przed 64. tygodniem.

Rycina 4 Średnia zmiana bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej w wizualnej skali analogowej w poszczególnych terminach do 64. tygodnia względem wartości początkowej (populacja ITT; DAO)



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

APR 30 2x/d = apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. ITT = zgodna z zamiarem leczenia (ang. *Intent To Treat*); DAO = analiza danych zaobserwowanych (ang. *Data As Observed*).

Uwaga: Placebo albo APR 30 mg 2x/d wskazuje grupę leczenia, do której zostali zrandomizowani pacjenci. W 12. tygodniu pacjenci z grupy leczenia otrzymującej placebo przeszli do grupy APR 30 2x/d.

Termin obserwacji kontrolnej przypadał po upływie czterech tygodni po ukończeniu przez pacjentów 64. tygodnia albo czterech tygodni po przerwaniu leczenia przez pacjentów przed 64. tygodniem.

Poprawa w zakresie ogólnej aktywności choroby Behçeta

Stosowanie apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę spowodowało istotne zmniejszenie ogólnej aktywności choroby w porównaniu z placebo, na co wskazywała średnia zmiana wyników ocen BSAS ($p < 0,0001$) i BDCAF (BDCAI, wrażenie aktywności choroby w ocenie pacjenta i ogólne wrażenie aktywności choroby w ocenie lekarza; wartości $p \leq 0,0335$ dla wszystkich trzech składowych) w 12. tygodniu względem wartości początkowych.

Wśród pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa (średnia zmiana względem wartości początkowej) wyników ocen BSAS i BDCAF utrzymywała się do 64. tygodnia.

Poprawa jakości życia

Stosowanie apremilastu w dawce 30 mg dwa razy na dobę powodowało istotnie większą poprawę jakości życia w 12. tygodniu w porównaniu z placebo, na co wskazywały wyniki oceny według kwestionariusza BD QoL ($p = 0,0003$).

Wśród pacjentów zrandomizowanych początkowo do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, którzy kontynuowali udział w badaniu, poprawa wyniku oceny według kwestionariusza BD QoL utrzymywała się do 64. tygodnia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań apremilastu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Behçeta i łuszczycowym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Apremilast jest dobrze wchłaniany, z całkowitą biodostępnością po podaniu doustnym na poziomie 73%, z maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}) występującym po czasie t_{max} (mediana) około 2,5 godziny. Farmakokinetyka apremilastu jest liniowa, z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek od 10 do 100 mg na dobę. Kumulacja jest minimalna, gdy apremilast jest podawany raz na dobę i wynosi około 53% u zdrowych osób i 68% u pacjentów z łuszczycą, gdy jest podawany dwa razy na dobę. Równoczesne podawanie z jedzeniem nie zmienia biodostępności, w związku z czym apremilast może być podawany z jedzeniem lub bez.

Dystrybucja

Okolo 68% apremilastu w ludzkim osoczu jest związana z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji (V_d) wynosi 87 L, co wskazuje na dystrybucję leku poza naczynia.

Metabolizm

Apremilast jest ekstensywnie metabolizowany na drogach zależnych, jak również niezależnych od cytochromu P450, włączając w to utlenianie, hydrolizę oraz sprzęganie, co sugeruje, że zahamowanie pojedynczego szlaku eliminacji nie będzie prowadziło do znaczącej interakcji pomiędzy lekami. Metabolizm apremilastu przez utlenianie jest w pierwszej kolejności prowadzony przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP1A2 oraz CYP2A6. Apremilast jest głównym komponentem w krążeniu po podaniu doustnym. Apremilast ulega ekstensywnemu metabolizmowi, a tylko 3% i 7% podanego związku macierzystego jest usuwane odpowiednio z moczem i kałem. Głównym powstającym nieaktywnym metabolitem jest koniugat glukuronidowy *O*-demetylowanego apremilastu (M12). W związku z faktem, że apremilast jest substratem dla CYP3A4, ekspozycja na apremilast jest obniżona podczas równoczesnego podawania z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4.

W warunkach *in vitro*, apremilast nie hamuje ani nie indukuje enzymów należących do grupy cytochromu P450. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby równoczesne podawanie apremilastu z substratami enzymów należących do grupy cytochromu P450 wpływało na klirens i ekspozycję na substancje czynne, które są metabolizowane przez enzymy należące do grupy cytochromu P450.

W warunkach *in vitro*, apremilast jest substratem i słabym inhibitorem glikoproteiny P ($IC_{50} > 50 \mu M$), jednak nie oczekuje się wystąpienia istotnych interakcji pomiędzy lekami mediowanych przez glikoproteinę P.

W warunkach *in vitro*, apremilast ma słaby lub żaden wpływ hamujący ($IC_{50} > 10 \mu M$) na transporter anionów organicznych (OAT, ang. *Organic Anion Transporter*) 1 oraz OAT3, transporter kationów organicznych (OCT, ang. *Organic Cation Transporter*) 2, polipeptyd transportujący aniony organiczne (OAPT, ang. *Organic Anion Transporting Polypeptide*) 1B1 oraz OATP1B3 lub białko oporności raka piersi (BRCP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*), i nie jest substratem dla tych transporterów. W związku z tym mało prawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji między lekami, podczas równoczesnego podawania apremilastu z lekami, które są substratami lub inhibitorami dla tych transporterów.

Eliminacja

Klirens osoczowy apremilastu wynosi średnio około 10 L/godz. u zdrowych osób, a okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi około 9 godzin. Po doustnym podaniu znakowanego

radioaktywnie apremilastu około 58% i 39% radioaktywności jest odzyskiwane odpowiednio w moczu i kale, przy czym około 3% i 7% dawki radioaktywnej jest usuwane w postaci apremilastu odpowiednio w moczu i kale.

Osoby w podeszłym wieku

Badania dotyczące apremilastu przeprowadzono u osób młodych oraz osób w podeszłym wieku. Ekspozycja na apremilast u osób w podeszłym wieku (od 65 do 85 lat) jest o około 13% wyższa pod względem AUC i o około 6% wyższa pod względem C_{max} niż u osób młodych (od 18 do 55 lat). Istnieją tylko ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące farmakokinetyki u osób w wieku powyżej 75 lat. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę apremilastu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, otrzymujących zalecany schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1). Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC i C_{max}) apremilastu u dzieci i młodzieży otrzymujących schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży (20 mg lub 30 mg dwa razy na dobę, w zależności od masy ciała) była podobna do ekspozycji w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 30 mg dwa razy na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma znaczącej różnicy w farmakokinetyce apremilastu między dorosłymi osobami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek a odpowiadającymi im zdrowymi osobami (N = 8). Wyniki te wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. W przypadku 8 dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, którzy otrzymali apremilast w pojedynczej dawce 30 mg, wartość AUC oraz C_{max} dla apremilastu wzrosła odpowiednio o 89% oraz 42%. Dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę u dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe poniżej 30 mL/minutę/1,73 m² lub klirens kreatyniny < 30 mL/minutę). U dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi co najmniej 50 kg, i do 20 mg raz na dobę, jeśli ich masa ciała wynosi od 20 kg do mniej niż 50 kg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na farmakokinetykę apremilastu oraz jego głównego metabolitu M12. Nie jest konieczne dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie ma dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

Płodność oraz wczesny rozwój embrionalny

W badaniu na samcach myszy dotyczącym płodności, apremilast podawany w dawkach doustnych 1, 10, 25 oraz 50 mg/kg/dobę nie miał wpływu na płodność samców; dawka, po której nie obserwowano

działania niepożądanego na płodność samców była wyższa niż 50 mg/kg/dobę, przekraczając 3-krotnie ekspozycję kliniczną.

W połączonym badaniu toksyczności dla płodności samic myszy i rozwoju zarodkowo-płodowego przy dawkach doustnych 10, 20, 40 i 80 mg/kg/dobę, wydłużenie cykli rujowych i wydłużenie czasu do krycia obserwowano przy dawce 20 mg/kg/dobę i wyższej. Niezależnie od tego, wszystkie samice myszy zostały pokryte, a leczenie nie miało wpływu na odsetek zwierząt w ciąży. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność samic wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa ekspozycji klinicznej.

Rozwój embrionalny i płodowy

W łączonym badaniu dotyczącym wpływu na płodność samic myszy oraz toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego z zastosowaniem dawek doustnych 10, 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę, całkowita i (lub) względna waga serc matek zwiększyła się po dawkach 20, 40 oraz 80 mg/kg/dobę. Zwiększoną liczbę wczesnych resorpcji i zmniejszoną liczbę skostniałych kości stępu obserwowano przy dawkach 20, 40 i 80 mg/kg/dobę. Zmniejszona waga płodów i opóźnione kostnienie kości potylicznej górnej były obserwowane po dawkach 40 oraz 80 mg/kg/dobę. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na matkę i rozwój wynosiła 10 mg/kg/dobę i była równa 1,3-krotnej ekspozycji klinicznej.

W badaniu dotyczącym toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego małą podanie dawek doustnych 20, 50, 200 oraz 1000 mg/kg/dobę prowadziło do zależnego od dawki wzrostu liczby straconych płodów (poronień) po dawce 50 mg/kg/dobę i wyższych; nie obserwowano wpływu badanego produktu na poronienia po dawce 20 mg/kg/dobę (1,4-krotność ekspozycji klinicznej).

Rozwój prenatalny i postnatalny

W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego apremilast podawany był doustnie ciężarnym samicom myszy w dawkach 10, 80 oraz 300 mg/kg/dobę od 6 dnia od rozpoczęcia ciąży do 20 dnia laktacji. Zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała matki oraz jeden zgon związany z trudnościami w porodzie zaobserwowano przy dawce 300 mg/kg/dobę. Fizyczne objawy toksyczności dla matki związanej z porodem obserwowano również u jednej myszy po dawce 80 mg/kg/dobę oraz u jednej myszy po dawce 300 mg/kg/dobę. Po dawkach ≥ 80 mg/kg/dobę ($\geq 4,0$ -krotność ekspozycji klinicznej) obserwowano zwiększoną liczbę zgonów w okresie peri- i postnatalnym oraz obniżoną masę ciała osesków w czasie pierwszego tygodnia laktacji. Nie obserwowano związanej z podawaniem apremilastu zmiany czasu trwania ciąży, liczby ciężarnych myszy pod koniec okresu ciąży, liczby myszy, które urodziły potomstwo lub innego wpływu na rozwój u osesków po dniu 7 w okresie postnatalnym. Prawdopodobnie wpływ na rozwój osesków obserwowany w pierwszym tygodniu okresu postnatalnego był związany z toksycznością apremilastu dla osesków (zmniejszona masa ciała oraz żywotność) i (lub) brakiem opieki matczynej (częściej stwierdzano brak mleka w żołądku osesków). Wszystkie efekty związane z wpływem na rozwój obserwowano podczas pierwszego tygodnia okresu postnatalnego; nie obserwowano działań związanych z podawaniem apremilastu podczas pozostałego okresu przed i po odstawieniu od piersi matki, włączając w to dojrzewanie seksualne, zachowanie, krycie, płodność oraz parametry macicy. Dawka, po której nie obserwowano toksyczności dla matki oraz pokolenia F1 wynosiła 10 mg/kg/dobę (1,3-krotność ekspozycji klinicznej).

Badanie dotyczące rakotwórczości

Badania dotyczące rakotwórczości u myszy i szczurów wykazały brak rakotwórczości związanej z leczeniem apremilastem.

Badania dotyczące genotoksyczności

Apremilast nie jest genotoksyczny. Apremilast nie wywoływał mutacji w teście Ames ani aberracji chromosomowych w hodowanych ludzkich limfocytach z krwi obwodowej przy aktywacji

metabolicznej i bez niej. Apremilast nie miał działania klastogennego w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy po dawkach do 2000 mg/kg/dobę.

Inne badania

Brak dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna suszona rozpyłowo

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza typ 2910 – 15 mPas (E 464)

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol (3350) (E 1521)

Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Tabletki 20 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E 172).

Tabletki 30 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E 172) oraz żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

TIVLEMAQ, 10 mg, 20 mg, 30 mg, tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)

Blistry z folii Aluminium/PVC zawierające 27 tabletek powlekanych (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) w tekturowym pudełku.

Jednodawkowe blistry z folii Aluminium/PVC zawierające 27x1 tabletkę powlekaną (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) w tekturowym pudełku.

TIVLEMAQ, 30 mg, tabletki powlekane

Blistry z folii Aluminium/PVC zawierające 14 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56, 168 i 196 tabletek.

Jednodawkowe blistry z folii Aluminium/PVC zawierające 14 tabletek powlekanych w opakowaniach po 56x1, 168x1, 196x1 tabletkę powlekaną, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TIVLEMAQ, 10 mg / 20 mg / 30 mg Pozwolenie nr 29016
TIVLEMAQ, 30 mg Pozwolenie nr 29017

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.04.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.05.2026 r.