CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apremilast Farmaprojects, 10 mg, tabletki powlekane
Apremilast Farmaprojects, 20 mg, tabletki powlekane
Apremilast Farmaprojects, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Apremilast Farmaprojects, 10 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg apremilastu (*Apremilastum*).

Apremilast Farmaprojects, 20 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg apremilastu (*Apremilastum*).

Apremilast Farmaprojects, 30 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg apremilastu (*Apremilastum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Apremilast Farmaprojects, 10 mg, tabletki powlekane
Romboidalne, obustronnie wypukłe, różowe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „10” po jednej stronie, o długości 8,0-8,6 mm i szerokości 4,1-4,7 mm.

Apremilast Farmaprojects, 20 mg, tabletki powlekane
Romboidalne, obustronnie wypukłe, brązowe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „20” na jednej stronie, o długości 10,1-10,7 mm i szerokości 5,3-5,9 mm.

Apremilast Farmaprojects, 30 mg, tabletki powlekane
Romboidalne, obustronnie wypukłe, ciemnoróżowe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „30” na jednej stronie, o długości 11,6-12,2 mm i szerokości 6,1-6,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Apremilast Farmaprojects podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *active psoriatic arthritis*, PsA) 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 Apremilast Farmaprojects jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali

odpowiedzi na leczenie, 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).

Choroba Behçeta

Produkt leczniczy Apremilast Farmaprojects 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 Apremilast Farmaprojects powinno zostać rozpoczęte przez specjalistę doświadczonego w diagnostyce i leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów lub choroby Behçeta.

Dawkowanie

Zalecana dawka apremilastu to 30 mg, podawana doustnie dwa razy na dobę, co około 12 godzin (tj. rano i wieczorem), z posiłkiem lub bez. Konieczne jest początkowe ustalenie dawki, zgodnie ze schematem zamieszonym poniżej w Tabeli 1. Po początkowym ustaleniu dawki nie jest konieczne ponowne jej dostosowanie.

Tabela 1 Schemat ustalania dawki

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

Jeżeli pacjent nie przyjmie dawki, kolejna powinna zostać przyjęta tak szybko, jak jest to możliwe. Jeżeli zbliża się czas 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 łuszczycowego zapalenia stawów 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 zaburzeniem czynności nerek
Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U 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).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apremilastu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Apremilast Farmaprojects przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości, z jedzeniem lub bez.

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

W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego apremilast do obrotu opisywano przypadki ciężkiej biegunki, nudności i wymiotów związane ze stosowaniem apremilastu. Większość zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W niektórych przypadkach pacjenci zostali hospitalizowani. 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 zaburzeń psychicznych takich jak bezsenność, lęk, zmiany nastroju i depresja. Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego apremilast do obrotu obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, zarówno u pacjentów, z depresją, jak i u pacjentów bez depresji w wywiadzie (patrz punkt 4.8). W przypadku pacjentów zgłaszających występowanie w przeszłości lub obecnie objawów psychicznych, lub jeśli planowane jest jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych mogących wywołać objawy psychiczne, 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 psychiczne, występują myśli samobójcze lub miały miejsce próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia apremilastem.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka produktu leczniczego Apremilast Farmaprojects powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Pacjenci z niedowagą

W przypadku pacjentów, u których na początku leczenia występuje niedowaga 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 sodu
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie silnego induktora cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), ryfampicyny, prowadziło do spadku ogólnoustrojowej ekspozycji na apremilast, co mogło powodować zmniejszenie skuteczności apremilastu. W związku z tym, nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina oraz dziurawiec) łącznie z apremilastem. Jednoczesne podawanie apremilastu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia powierzchni pod krzywą (AUC) stężenia apremilastu oraz zmniejszenia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) odpowiednio o około 72% oraz 43%. Ekspozycja na apremilast jest zmniejszona podczas jednoczesnego 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 istotnej interakcji pomiędzy ketokonazolem a apremilastem. Apremilast może być podawany z silnym inhibitorem CYP3A4, takim jak ketokonazol.

Nie stwierdzono istotnej 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 norgestimat. Apremilast może być podawany z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, które mogą 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 antykoncepcyjną, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.

Ciąża

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

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 małp, zmniejszenia masy płodu oraz opóźnienia kostnienia u myszy po podaniu w dawkach większych niż największe 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, i 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem apremilastu w łuszczycowym zapaleniu stawów i łuszczycy to zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Do innych najczęściej występujących działań niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane apremilastu stosowanego w 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 objawów niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych apremilastem zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Dla każdego z układów lub narządów działania niepożądane ułożone zostały w kolejności odpowiadającej zmniejszającej się ciężkości.

Działania niepożądane określono w oparciu o dane uzyskane w trakcie badań klinicznych apremilastu oraz o doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego apremilast do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych odpowiada częstości zgłaszanej w grupie otrzymującej 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=1 184) oraz w badaniu fazy III u pacjentów z chorobą Behçeta (n=207) (w tabeli 2. przedstawiono najwyższą wartość z obu grup).

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

Tabela 2 Sumaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą i chorobą Behçeta (BD)

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]
	Często	Zapalenie oskrzeli
		Zapalenie w obrębie nosogardzieli*
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt*

Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
		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 robaczkowe jelit
		Ból w górnej części brzucha*
		Refluks żołądkowo-przełykowy
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
		Pokrzywka
	Częstość nieznana	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 jedno z tych działań niepożądanych było zgłaszane jako ciężkie
[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 zawierającego apremilast do obrotu opisywano niezbyt częste przypadki myśli i zachowań samobójczych, podczas gdy popełnione samobójstwa zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego apremilast do obrotu. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie myśli samobójcze (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie masy ciała
W trakcie badań klinicznych masę ciała pacjentów sprawdzano rutynowo. Średnie zmniejszenie masy ciała u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą leczonych apremilastem przez 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 zmniejszeniem masy ciała. W przypadku 0,1% pacjentów leczonych apremilastem konieczne było przerwanie leczenia z powodu spadku masy ciała. Średni obserwowany spadek masy ciała u 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

Pacjenci w podeszłym wieku
Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego apremilast 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 i 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 i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

Apremilast przebadano podając zdrowym ochotnikom maksymalną całkowitą dobową dawkę 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) przez 4,5 doby, nie obserwując toksyczności ograniczającej dawkowanie. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych działań 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 małocząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest fosfodiesterazą cyklicznego adenozynomonofosforanu (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 pełnią również rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów apremilast znacząco, ale nie całkowicie, obniżał stężenie IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, 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 podawanie apremilastu prowadziło do zmniejszenia grubości zmian skórnych, infiltracji komórek zapalnych oraz ekspresji genów prozapalnych, włączając w to geny indukowalnej syntazy tlenku 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-α 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.

Badania kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa

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). Wszystkie badania były zaprojektowane podobnie i przeprowadzone z udziałem dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥3 spuchnięte stawy oraz ≥3 tkliwe stawy), pomimo wcześniejszego leczenia małocząsteczkowymi lub biologicznymi LMPCh. Grupa 1 493 pacjentów została poddana randomizacji i pacjentom z każdej z powstałych podgrup podawano placebo, apremilast w dawce 20 mg lub apremilast w dawce 30 mg doustnie dwa razy na dobę.

U pacjentów włączonych do badań rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów trwające przynajmniej 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 małocząsteczkowych LMPCh (65,2%). Pacjenci otrzymujący apremilast w połączeniu z metotreksatem (MTX, ≤25 mg na tydzień, 54,5%), sulfasalazyną (SSZ, ≤2 g na dobę, 9,0%) lub leflunomidem (LEF; ≤20 mg na dobę, 7,4%). Niedozwolone było jednoczesne podawanie produktu z biologicznymi LMPCh, włączając w to inhibitory TNF. Pacjenci z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów zostali włączeni do opisanych trzech badań, włączając w to pacjentów z symetrycznym zapaleniem stawów (62%), pacjentów z niesymetrycznym zapaleniem kilku stawów (26,9%), pacjentów z zapaleniem stawu międzypaliczkowego dalszego (6,2%), pacjentów z okaleczającym zapaleniem stawów (2,7%) oraz pacjentów z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa (2,1%). Włączeni do badania zostali pacjenci, u których uprzednio stwierdzono entezpatię (63%) lub zapalenie stawów palców (42%) Łącznie 76,4% pacjentów było uprzednio leczonych z wykorzystaniem wyłącznie małocząsteczkowych 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 kliniczna. Grupa przyjmująca placebo uznana została za grupę pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna i została poddana zaślepionej randomizacji w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej apremilast w dawce 20 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. W tygodniu 24 wszyscy pacjenci otrzymujący do tego momentu placebo zaczęli otrzymywać apremilast w dawcę 20 mg 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).

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

Leczenie apremilastem skutkowało w tygodniu 16 znaczącą poprawą w zakresie objawów podmiotowych i przedmiotowych łuszczycowego 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 3. Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 24 tygodnia.

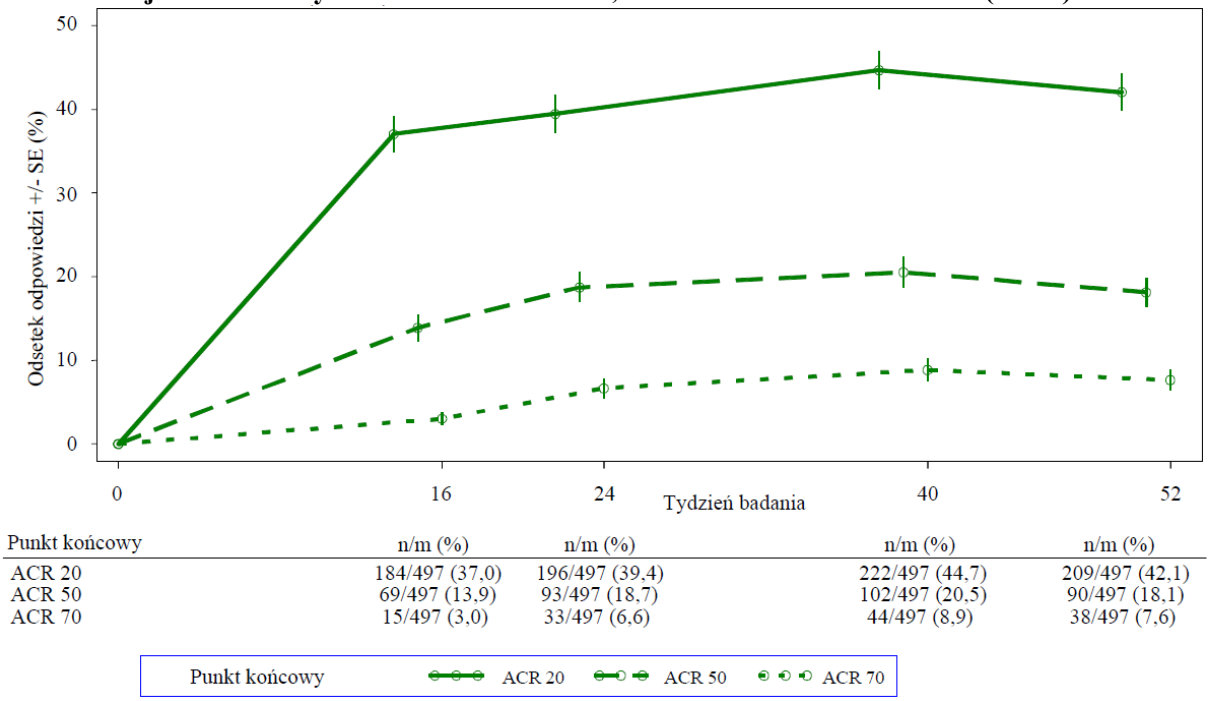
W przypadku pacjentów, którzy już na początku zostali przydzieleni do grupy otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę, w oparciu o zbiorcze dane z badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3, odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 20/50/70 utrzymała się do 52 tygodnia (Rycina 1.).

Tabela 3 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

	PALACE 1		**PALACE 2**		**PALACE 3**		**Dane zbiorcze**	
N[a]	**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 (NRI*)



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)

* NRI: Brak danych dotyczących odpowiedzi. Pacjenci, którzy przerwali leczenie 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 przydzielonych przez randomizację 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 początkowo przydzielonych przez randomizację 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.

Odpowiedź kliniczna obserwowana u pacjentów należących do grupy leczonej apremilastem w przypadku jednoczesnego podawania LMPCh (włączając w to MTX), była podobna do obserwowanej podczas monoterapii. 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) 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 $p \leq 0,0004$ 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 ścięgnistych) 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 (ang. HAQ-DI - *Health Assessment Questionnaire*), w porównaniu do placebo w 16 tygodniu w badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 oraz w danych zebranych. Poprawa wyniku HAQ-DI utrzymała się do 24 tygodnia.

W przypadku pacjentów leczonych apremilastem, którzy już na początku badania byli randomizowani 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 zbiorczym wynikiem 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, zgodnie z analizą zmiany funkcjonowania fizycznego (PF) zgodnie z Kwestionariuszem Oceny Jakości Życia, wersja 2 (ang. *Short Form Health Survey version 2*, SF36v2), oraz oceną uzyskaną w Kwestionariuszu Oceny Funkcjonalnej Osób Przewlekle Chorych (ang. FACIT-F- *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
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 łuszczyca plackowatą, u których powierzchnia ciała dotknięta zmianami stanowiła ≥10%, wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych (ang. PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*) wynosił ≥12, wskaźnik statycznej Ogólna Ocena przez Lekarza (ang. sPGA - *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 przydzieleni przez randomizację 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).
W tygodniach 16-32 wszyscy pacjenci otrzymywali apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę (faza podtrzymująca). Podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia (tygodnie 32-52), pacjenci początkowo przydzieleni do grupy przyjmującej apremilast, u których nastąpiła przynajmniej 75% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) lub 50% zmniejszenie współczynnika PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) w 32 tygodniu byli ponownie randomizowani do grupy przyjmującej

placebo lub do grupy przyjmującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy w tej fazie zostali przydzieleni przez randomizację do grupy przyjmującej placebo i u których odpowiedź zmniejszyła się poniżej poziomu PASI-75 (ESTEEM 1) lub zmniejszyła się poniżej poziomu 50% wartość poprawy wskaźnika PASI w odniesieniu do wartości początkowej w 32 tygodniu (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 równolegle 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 powierzchnia ciała dotknięta zmianami na początku na poziomie 25,19% (mediana 21,0%). Około 30% wszystkich pacjentów poddało się wcześniej 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 zaprezentowane w poniższej Tabeli 4. 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. W 16 tygodniu określono również odpowiedź mierzoną wskaźnikiem sPGA, oraz odpowiedź na poziomie PASI-50 i PASI-90. Ponadto, dla apremilastu wykazano korzyści z leczenia w wielu postaciach łuszczycy, włączając w to świąd, chorobę paznokci, objawy w rejonie owłosionej skóry głowy oraz wskaźniki jakości życia.

Tabela 4 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. *Dermatology Life Quality Index*), 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

[b] LOCF = przeniesienie poprzedniej obserwacji do kolejnego punktu

[c] PASI = wskaźnik rozległości i nasilenia łuszczycowych zmian skórnych

[d] sPGA = statyczna Ogólna Ocena przez Lekarza

[e] BSA = powierzchnia ciała.

[f] VAS = wizualna skala analogowa; 0 = najlepiej, 100 = najgorzej

[g] DLQI = Wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI); 0 = najlepiej, 30 = najgorzej

[h] SF-36 MCS = skrócony kwestionariusz efektu medycznego, 36-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia, podsumowanie elementu dotyczącego zdrowia psychicznego

Korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania apremilastu została wykazana w wielu podgrupach, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych parametrów demograficznych oraz charakterystyki klinicznej schorzenia (w tym czas trwania łuszczycy oraz pacjentów, u których stwierdzono 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 zmiana wskaźnika PASI w porównaniu do stanu początkowego była niezmienna podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia w przypadku pacjentów ponownie randomizowanych w 32 tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (Tabela 5.).

Tabela 5 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

		ESTEEM 1	**ESTEEM 2**
	Punkt czasowy	**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	Tydzień 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Tydzień 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42

w stosunku do stanu początkowego, średnia (%)± SD[a]	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 ponownie randomizowanymi do grupy otrzymującymi apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę w 32 tygodniu z wartością początkową i późniejszą w tygodniu podlegającemu 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 ponownie randomizowani 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 ponownie randomizowanych 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 ponownie randomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32 tygodniu podczas fazy randomizowanego odstawienia leczenia, w 52 tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie PASI-75. Mediana czasu do utraty odpowiedzi na poziomie PASI-75 u pacjentów ponownie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo wynosiła 5,1 tygodnia.

W badaniu ESTEEM 2 u około 80,3% pacjentów ponownie randomizowanych 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 ponownie randomizowani do grupy otrzymującej placebo w 32 tygodniu podczas fazy randomizowanego 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 randomizowanym odstawieniu 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 ponownym rozpoczęciu 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 jednocześnie 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 łącznie z leczeniem miejscowym i (lub) fototerapią.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczycy paznokci (zmniejszenie) w 16 tygodniu, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, mierzoną jako średnia zmiana procentowa Wskaźnika Ciężkości Przebiegu Łuszczycy Paznokci (ang. NAPSI - *Nail Psoriasis Severity Index*) od wartości początkowej, obserwowano u pacjentów otrzymujących

apremilast (odpowiednio p<0,0001 i p=0,0052). Dalszą poprawę w zakresie łuszczycy paznokci obserwowano w 32 tygodniu u pacjentów w dalszym ciągu leczonych apremilastem.

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEM 2 znaczącą poprawę w zakresie łuszczycy owłosionej skóry głowy o ciężkości przynajmniej umiarkowanej (≥3), mierzoną jako odsetek pacjentów, u których w 16 tygodniu wskaźnik ogólnej oceny łuszczycy owłosionej skóry głowy, przez lekarza, (wskaźnik ScPGA) 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). Poprawa utrzymywała się generalnie u pacjentów, którzy byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej apremilast w tygodniach od 32 do 52 (Tabela 5.).

W badaniach ESTEEM 1 i ESTEEEM 2, została stwierdzona znacząca poprawa jakości życia mierzona Wskaźnikiem Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI) oraz SF-36v2MCS u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (Tabela 4.). Poprawa DLQI utrzymywała się do 52 tygodnia u pacjentów ponownie randomizowanych w 32 tygodniu do grupy przyjmującej apremilast (Tabela 5.). Ponadto, w badaniu ESTEEM 1 stwierdzono znaczącą poprawę wskaźnika Kwestionariusza Ograniczeń Zawodowych (ang. WLQ-25 - *Work Limitations Questionnaire*) u pacjentów przyjmujących apremilast w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Spośród 832 pacjentów początkowo przydzielonych przez randomizację 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 ogółem porównywalne do badań 52-tygodniowych.

Choroba Behçeta

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apremilastu oceniano w ramach wieloośrodkowego, 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 (ang. *International Study Group*, ISG) 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%). Pacjenci z ciężką postacią BD definiowani jako pacjenci z zajęciem głównego narządu (np. z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub tętniakiem tętnicy płucnej) byli wykluczeni.

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 badań przesiewowych 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 pole powierzchni pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*, 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 (ang. *Visual Analog Scale*, VAS), 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 (ang. *Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), wynik oceny według formularza oceny obecnej aktywności BD (ang. *Behçet Disease Current Activity Form*, BDCAF), w tym wskaźnik obecnej aktywności BD (ang. *Behçet Disease Current Activity Index*, BDCAI), wrażenie aktywności choroby w ocenie pacjenta, ogólne wrażenie aktywności choroby w ocenie lekarza oraz wynik oceny według kwestionariusza oceny jakości życia w BD (ang. *Behçet Disease Quality of Life Questionnaire*, BD QoL).

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 6 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 (bez 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	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 intencją leczenia (ang. *Intent To Treat*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*); MI = wielokrotna imputacja (ang. *Multiple Imputation*); MMRM = model efektów mieszanych wielokrotnych pomiarów (ang. *Mixed-effects Model for Repeated Measures*); NRI = kwalifikacja do grupy braku odpowiedzi (ang. *Non-Responder Imputation*)

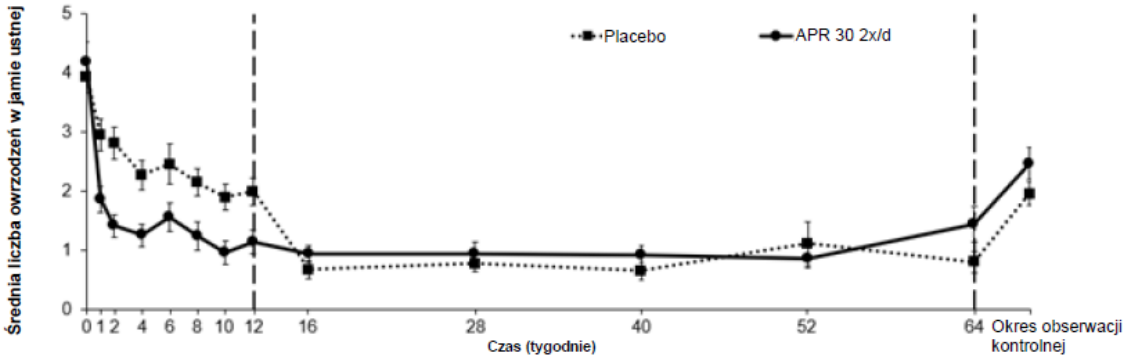
[a] Wartość $p<0,0001$ dla wszystkich porównań apremilastu i placebo

[b] AUC = pole powierzchni pod krzywą
[c] VAS = wizualna skala analogowa; 0 = brak bólu, 100 = najgorszy możliwy ból
[d] Odpowiedź częściowa w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej = zmniejszenie liczby owrzodzeń w jamie ustnej o ≥ 50% po punkcie początkowym (analiza eksploracyjna); nominalna wartość p-<0,0001.

Spośród 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 leczenia otrzymującej apremilast w dawce 30 mg dwa razy na dobę obserwowano istotne zmniejszenie średniej liczby owrzodzeń w jamie ustnej i bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej w porównaniu z grupą leczenia otrzymującą placebo podczas każdej wizyty już w 1. tygodniu aż do 12. tygodnia w odniesieniu do liczby owrzodzeń w jamie ustnej (p≤0,0015) i bólu związanego z owrzodzeniami w jamie ustnej (p≤0,0035). Wśród pacjentów, których w dalszym ciągu 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 2. i 3.).

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%).

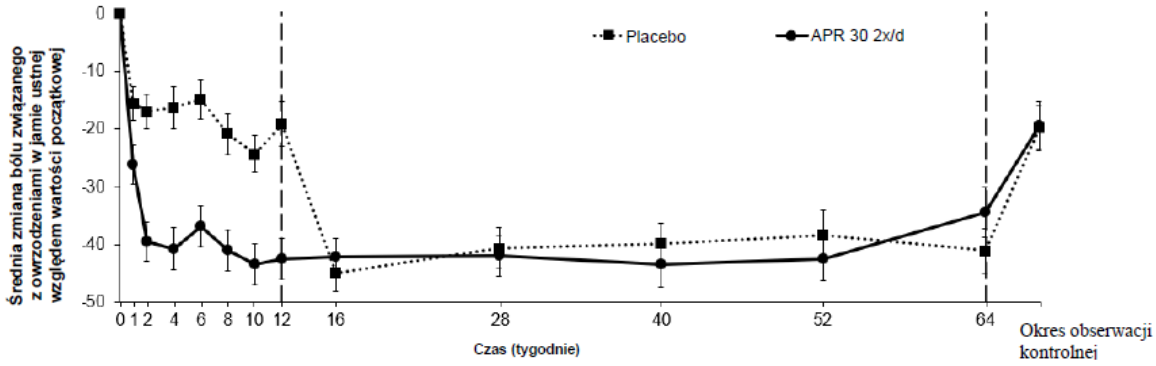
Rysunek 2 Średnia liczba owrzodzeń w jamie ustnej w poszczególnych terminach do 64. tygodnia (populacja ITT; DAO)



Tygodnie	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Obserwacja kontrolna
Placebo, n (średnia)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 2x/d, n (średnia)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT = zgodna z intencją 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.

Rysunek 3 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	Obserwacja kontrolna
Placebo, n (średnia)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 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 dwa razy na dobę; ITT = zgodna z intencją 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 $p\leq0,0335$ 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.

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 zależnym od dawki, proporcjonalnym zwiększaniem ekspozycji ogólnoustrojowej po dawkach w zakresie 10 do 100 mg na dobę.

Akumulacja jest minimalna, jeżeli apremilast podawany jest raz na dobę, i wynosi około 53% u zdrowych osób, a u pacjentów z łuszczycą, podczas podawania dwa razy na dobę 68%. Jednoczesne podawanie produktu z jedzeniem nie zmienia biodostępności, w związku z czym apremilast może być podawany z jedzeniem lub bez.

Dystrybucja

Około 68% apremilastu w ludzkim osoczu jest związana z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji (Vd) 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 koniugację, co sugeruje, że zahamowanie pojedynczego szlaku eliminacji nie będzie prowadziło do znaczącej interakcji pomiędzy lekami. Metabolizm apremilastu przez utlenienie jest w pierwszej kolejności prowadzony przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP1A2 oraz CYP2A6. Po podaniu doustnym w krążeniu apremilast jest głównym komponentem. Apremilast podlega ekstensywnemu metabolizmowi, a w moczu i w kale znajduje się, odpowiednio, tylko 3% i 7% substancji czynnej. 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 jednoczesnego 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 jednoczesne podawanie apremilastu z substratami cytochromami P450 wpływało na klirens i ekspozycję na substancje czynne, które są metabolizowane przez cytochromy P450.

W warunkach *in vitro*, apremilast jest substratem i słabym inhibitorem glikoproteiny P (IC_{50}>50 µM). Jednakże, 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 µM) na transportery anionów organicznych (ang. OAT - *Organic Anion Transporter*) 1 oraz OAT3, transporter kationów organicznych (ang. OCT - *Organic Cation Transporter*) 2, polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. OAPT - *Organic Anion Transporting Polypeptide*) 1B1 oraz OATP1B3 lub białko oporności raka piersi (ang. BRCP – *Breast Cancer Resistance Protein*), i nie jest substratem dla tych transporterów. W związku z tym nieprawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji między lekami, podczas jednoczesnego podawania apremilastu z lekami, które są substratami lub inhibitorami dla tych transporterów.

Eliminacja

Klirens apremilastu z osocza wynosi średnio około 10 l/h u zdrowych osób, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Po podaniu doustnym znakowanego radioizotopami apremilastu, odpowiednio około 58% i 39% radioaktywności wykryto w moczu i w kale. Około 3% i 7% radioaktywności, odpowiednio w moczu i w kale pochodziło od apremilastu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania dotyczące apremilastu przeprowadzono u osób młodych oraz osób w podeszłym wieku. Ekspozycja na apremilast w przypadku osób w podeszłym wieku (65 do 85 lat) była o około 13% wyższa, zgodnie z wartością pola pod krzywą AUC oraz o około 6% wyższa, zgodnie ze stężeniem C_{max}, niż u młodszych pacjentów (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.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma istotnej różnicy w farmakokinetyce apremilastu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz dobranymi osobami zdrowymi (N=8 dla każdej z grup). Wyniki te wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 pc. lub klirens kreatyniny <30 ml/min). W przypadku 8 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%.

Zaburzenie 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 mc. na dobę nie miał wpływu na płodność samców; dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na płodność samców była wyższa niż 50 mg/kg mc. na dobę, przekraczając 3-krotnie ekspozycję kliniczną.

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 mc. na dobę, obserwowano wydłużenie fazy płodności oraz wydłużony czas krycia po dawce 20 mg/kg mc. na dobę i większych; 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 mc. na 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 mc. na dobę, całkowita i (lub) względna waga serc matek zwiększyła się po dawkach 20, 40 oraz 80 mg/kg mc. na dobę. Obserwowano zwiększoną liczbę wczesnych resorpcji oraz zmniejszoną liczbę skostniałych kości stępu przy dawkach 20, 40 oraz 80 mg/kg mc. na dobę. Zmniejszona waga płodów i opóźnione kostnienie kości potylicznej górnej były obserwowane po dawkach 40 oraz 80 mg/kg mc. na dobę. Dawka, po której nie obserwowano działania niepożądanego na matkę i rozwój płodu wynosiła 10 mg/kg mc. na dobę i była równa 1,3-krotnej ekspozycji klinicznej.
W badaniu dotyczącym toksyczności dla rozwoju embrionalnego i płodowego małp podanie dawek doustnych 20, 50, 200 oraz 1000 mg/kg mc. na dobę prowadziło do zależnego od dawki wzrostu liczby straconych płodów (poronień) po dawce 50 mg/kg mc. na dobę i większych; nie obserwowano wpływu badanego produktu na poronienia po dawce 20 mg/kg mc. na dobę (1,4-krotność ekspozycji klinicznej).

Rozwój prenatalny i postnatalny

W badaniu dotyczącym rozwoju prenatalnego i postnatalnego apremilast podawany był doustnie ciężarnym samicom myszy w dawkach 10, 80 oraz 300 mg/kg mc. na dobę od 6 dnia od rozpoczęcia ciąży do 20 dnia laktacji. Po dawce 300 mg/kg mc. na dobę obserwowano zmniejszenie masy ciała matki i spowolniony wzrost masy ciała oraz jeden przypadek śmierci zwierzęcia, związanej z trudnościami w czasie porodu. Fizyczne objawy toksyczności dla matki związanej z porodem obserwowano również u jednej myszy po dawce 80 mg/kg mc. na dobę oraz u jednej myszy po dawce 300 mg/kg mc. na dobę. Po dawkach ≥80 mg/kg mc. na dobę (≥4,0-krotność ekspozycji klinicznej) obserwowano zwiększoną liczbę zgonów w okresie perinatalnym i postnatalnym oraz zmniejszoną masę ciała osesków w czasie pierwszego tygodnia laktacji. Nie obserwowano związanej z podawaniem apremilastu zmiany czasu trwania ciąży, liczby ciężarnych myszy pod koniec okresu krycia, 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 ze związaną ze stosowaniem apremilastu toksycznością 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 pokolenie F1 wynosiła 10 mg/kg mc. na 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 indukował powstawania mutacji w teście Amesa, ani aberracji chromosomowych w hodowanych ludzkich limfocytach obwodowych przy aktywacji metabolicznej i bez niej. Apremilast nie miał działania klastogennego w teście mikrojąder *in vivo* u myszy po dawkach do 2000 mg/kg mc. na dobę.

Inne badania

Nie ma dowodów na działanie immunotoksyczne, drażniące dla skóry lub fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromeloza 2910 (6 mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (8000)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Talk (tylko dla mocy 10 mg i 30 mg)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko dla mocy 20 mg i 30 mg)

Żelaza tlenek czarny (E 172) (tylko dla mocy 30 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Apremilast Farmaprojects 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)
Blistry Aluminium/PVC zawierające 27 tabletek powlekanych (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) umieszczone w składanym opakowaniu.

Apremilast Farmaprojects 30 mg tabletki powlekane
Blistry Aluminium/PVC w opakowaniach zawierających 28, 56, 112, 168 i 196 tabletek powlekanych.

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

Farmaprojects S.A.U.
Calle Provenca 392, 6 Planta
08025 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apremilast Farmaprojects 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletki powlekane (zestaw do rozpoczęcia leczenia)
Pozwolenie nr 28755

Apremilast Farmaprojects 30 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 28756

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.03.2026 r.