

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Otezla 10 mg potahované tablety
Otezla 20 mg potahované tablety
Otezla 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Otezla 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Otezla 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Otezla 30 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Otezla 10 mg potahované tablety

Růžová 10mg potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, délka 8 mm, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „10“ na druhé straně.

Otezla 20 mg potahované tablety

Hnědá 20mg potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, délka 10 mm, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

Otezla 30 mg potahované tablety

Běžová 30mg potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce, délka 12 mm, s vyrytým označením „APR“ na jedné straně a „30“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Psoriatická artritida

Přípravek Otezla, samotný nebo v kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD (viz bod 5.1).

Psoriáza

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Otezla má být zahájena odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě psoriázy nebo psoriatické artritidy.

Dávkování

Doporučená dávka apremilastu je 30 mg dvakrát denně perorálně, v intervalu přibližně 12 hod (ráno a večer), bez omezení příjmu potravin. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedený níže v tabulce 1. Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

Tabulka 1. Plán titrace dávek

1. den		2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
DOP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	

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

V průběhu pivotních studií bylo největší zlepšení zaznamenáno během prvních 24 týdnů léčby. U pacienta, který po 24 týdnech léčby nevykazuje žádné známky léčebného přínosu, je třeba léčbu přehodnotit. Odpověď pacienta na léčbu musí být pravidelně hodnocena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroft-Gaultova vzorce) je třeba dávku apremilastu snížit na 30 mg jednou denně. Pro úvodní titraci dávky u této skupiny se doporučuje, aby byl apremilast titrován pouze s využitím dopoledních dávek uvedených v tabulce 1 a aby byly odpolední dávky vynechány (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Otezla u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Průjem, nauzea a zvracení

Po uvedení přípravku na trh byl v souvislosti s užíváním apremilastu hlášen závažný průjem, nauzea a zvracení. K většině příhod došlo během několika prvních týdnů léčby. V některých případech byli pacienti hospitalizováni. U pacientů ve věku 65 let či více může být vyšší riziko komplikací. Pokud se u pacientů rozvine závažný průjem, nauzea nebo zvracení, může být nutné léčbu apremilastem ukončit.

Psychiatrické poruchy

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

Závažná porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku přípravku Otezla na 30 mg jednou denně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s podváhou

U pacientů s podváhou je třeba na začátku léčby pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. V případě nevysvětleného a klinicky významného váhového úbytku musí tyto pacienty vyšetřit lékař a je nutné zvážit ukončení léčby.

Obsah laktózy

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání se silným induktorem enzymu 3A4 (CYP3A4) cytochromu P450 rifampicinem vedlo ke snížení systémové expozice apremilastu, což může způsobit ztrátu účinnosti apremilastu. Proto se nedoporučuje současné užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná). Souběžné podávání apremilastu s opakovanými dávkami rifampicinu vedlo ke snížení plochy pod časovou křivkou plazmatické koncentrace apremilastu (AUC) přibližně o 72 % a ke snížení maximální koncentrace apremilastu v séru (C_{max}) o 43 %. Expozice apremilastu se snižuje, pokud je přípravek podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem), což může vést ke snížené klinické odpovědi.

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

Neobjevila se žádná klinicky významná interakce mezi ketokonazolem a apremilastem. Apremilast lze podávat souběžně s potentním inhibítorem CYP3A4, jakým je například ketokonazol.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Údaje o podávání apremilastu těhotným ženám jsou omezené.

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Otezla nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky apremilastu jsou gastrointestinální poruchy včetně průjmu (15,7 %) a nauzey (13,9 %). Tyto gastrointestinální nežádoucí účinky jsou většinou mírné až středně závažné, s 0,3 % průjmů a 0,3 % nauzey hlášených jako závažné. Tyto gastrointestinální nežádoucí účinky se zpravidla vyskytují v prvních 2 týdnech léčby a obvykle vymizí do 4 týdnů. Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují infekce horních cest dýchacích (8,4 %), bolest hlavy (7,9 %) a tenzní bolest hlavy (7,2 %) a jsou většinou mírné až středně závažné.

K nejčastějším nežádoucím účinkům, které vedou k ukončení léčby v prvních 16 týdnech, patří průjem (1,7 %) a nauzea (1,5 %) (frekvence jsou založené na klinických studiích fáze III).

Reakce přecitlivělosti jsou pozorovány méně často (viz bod 4.3).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených apremilastem jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a četnosti pro všechny nežádoucí účinky. V rámci každé třídy orgánových systémů a skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky léčivého přípravku byly stanoveny na základě údajů získaných z programu klinického vývoje apremilastu a zkušeností po uvedení přípravku na trh. Uvedené četnosti nežádoucích účinků léčivého přípravku byly hlášeny ve větvích čtyř studií fáze III s apremilastem u PsA (n = 1945) nebo dvou studií fáze III s apremilastem u psoriázy (n = 1184) (nejvyšší četnost z obou souborů dat je uvedena v tabulce 2).

Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Souhrn nežádoucích účinků u psoriatické artritidy (PsA) a/nebo psoriázy (PSOR)

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Bronchitida
		Infekce horních cest dýchacích
		Nazofaryngitida*
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu*
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie Deprese
	Méně časté	Sebevražedné představy a chování
Poruchy nervového systému	Časté	Migréna*
		Tenzní bolesti hlavy*
		Bolest hlavy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*
		Nauzea*
	Časté	Zvracení*
		Dyspepsie
		Časté vyprazdňování střev
		Bolest v epigastriu*
	Gastroezofageální reflux	
Méně časté	Gastrointestinální krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka Urtikarie
	Není známo	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest zad*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
Vyšetření	Méně časté	Snížení tělesné hmotnosti

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Psychiatrické poruchy

V klinických studiích a v rámci zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny neobvyklé případy sebevražedných představ a chování, po uvedení přípravku na trh byla zároveň hlášena dokonaná sebevražda. Pacienti a poskytovatelé péče musejí být poučeni, aby lékaře předepisujícího přípravek upozornili na jakékoli změny chování či nálady a sebevražedné představy (viz bod 4.4).

Pokles tělesné hmotnosti

V klinických studiích byla pravidelně zjišťována hmotnost pacientů. Průměrný váhový úbytek pozorovaný u pacientů léčených apremilastem po dobu až 52 týdnů byl 1,99 kg. Celkem u 14,3 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován váhový úbytek 5 až 10 %, zatímco u 5,7 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován váhový úbytek přesahující 10 %. Žádný z těchto pacientů neměl zjevné klinické následky váhového úbytku. Celkem u 0,1 % pacientů léčených apremilastem byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku snížení hmotnosti.

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V klinických studiích PsA nebo PSOR byl u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin pozorován bezpečnostní profil srovnatelný s pacienty s normální funkcí ledvin. Bezpečnost apremilastu u pacientů s PsA nebo PSOR se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin nebyla v klinických studiích hodnocena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích u pacientů s psoriatickou artritidou apremilast významně moduloval, ale ne zcela inhiboval plazmatické hladiny proteinů IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 a TNF- α . Po 40 týdnech léčby apremilastem došlo ke snížení plazmatické hladiny proteinů IL-17 a IL-23 a zvýšení u IL-10. V klinických studiích u pacientů s psoriázou způsobil apremilast zmenšení tloušťky epidermu kůže poškozené lézí, infiltraci zánětlivých buněk a expresi prozánětlivých genů, včetně genů pro inducibilní syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost apremilastu byla hodnocena ve 3 multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) s podobným uspořádáním, do nichž byli zařazeni dospělí pacienti s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 bolestivé klouby) i přes předchozí léčbu biologickými DMARD nebo DMARD s malou molekulou. Celkem 1493 pacientů bylo randomizováno a léčeno buď placebem, apremilastem 20 mg, nebo apremilastem 30 mg podávanými perorálně dvakrát denně.

Pacientům v těchto studiích byla PsA diagnostikována minimálně před 6 měsíci. Při zařazení do studie PALACE 3 byla navíc vyžadována jedna aktivní psoriatická kožní léze (alespoň 2 cm v průměru).

Apremilast byl podáván v monoterapii (34,8 %) nebo v kombinaci se stabilními dávkami DMARD s malou molekulou (65,2 %). Pacienti dostávali apremilast v kombinaci s jednou látkou nebo několika z těchto látek: methotrexát (MTX, ≤ 25 mg/týden, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/den, 9,0 %) a leflunomid (LEF, ≤ 20 mg/den, 7,4 %). Souběžná léčba s biologickými DMARD včetně blokátorů TNF nebyla povolena. Tyto tři studie zahrnovaly pacienty se všemi podtypy PsA, včetně symetrické polyartritidy (62,0 %), asymetrické oligoartritidy (26,9 %), artritidy distálního interfalangeálního kloubu (6,2 %), mutilující artritidy (2,7 %) a predominující spondylitidy (2,1 %). Byli zahrnuti pacienti s preexistující entezopatií (63 %) nebo preexistující daktylitidou (42 %). Celkem 76,4 % pacientů bylo dříve léčeno pouze DMARD s malou molekulou a 22,4 % pacientů bylo dříve léčeno biologickými DMARD, což zahrnuje 7,8 % pacientů, u nichž byla předchozí léčba biologickým DMARD neúspěšná. Medián doby trvání onemocnění PsA byl 5 let.

Podle uspořádání studie byli pacienti, u nichž se počet bolestivých a oteklých kloubů nezlepšil alespoň o 20 % v 16. týdnu, považováni za pacienty nereagující na léčbu. U pacientů užívajících placebo, kteří byli považováni za pacienty nereagující na léčbu, byla provedena opakovaná zaslepená randomizace a v poměru 1:1 byli zařazeni buď do skupiny léčené 20 mg apremilastu dvakrát denně, nebo do skupiny léčené 30 mg dvakrát denně. Ve 24. týdnu přešli všichni zbývající pacienti léčení placebem na léčbu buď 20 mg, nebo 30 mg apremilastu dvakrát denně. Po 52 týdnech léčby mohli pacienti v otevřeném režimu pokračovat v užívání 20 mg nebo 30 mg apremilastu v rámci dlouhodobého prodloužení studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 (20% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology) v 16. týdnu.

Léčba apremilastem vedla ve srovnání s placebem k významnému zlepšení známek a příznaků PsA v 16. týdnu (dle hodnocení parametru odpovědi ACR 20). Podíly pacientů s ACR 20/50/70 (odpovědi ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souhrnné údaje ze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3) u apremilastu 30 mg dvakrát denně v 16. týdnu jsou uvedeny v Tabulce 3. Odpovědi ACR 20/50/70 přetrvávaly v 24. týdnu.

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

Tabulka 3. Podíl pacientů s ACR odpověďmi ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v souboru studií v 16. týdnu

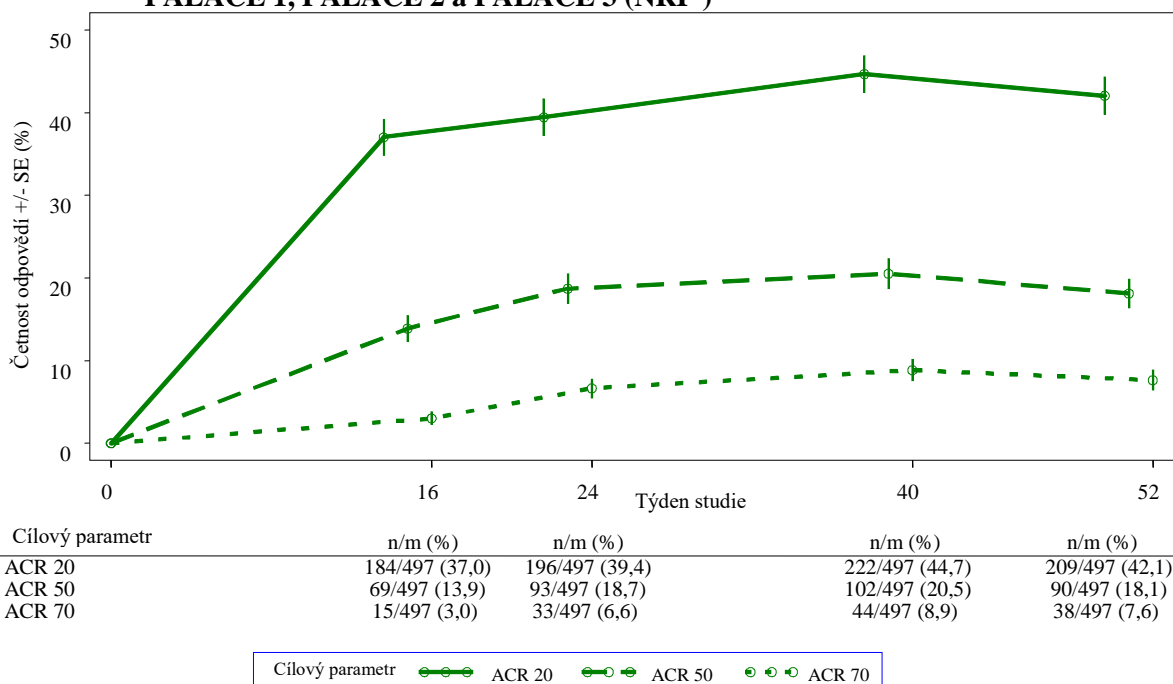
Na	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SOUBOR STUDIÍ	
	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast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

*p $\leq 0,01$ pro apremilast vs. placebo.

**p $\leq 0,001$ pro apremilast vs. placebo.

^aN je počet randomizovaných a léčených pacientů.

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



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

Ze 497 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně, bylo v 52. týdnů 375 (75 %) pacientů stále v léčení. Odpovědi ACR 20/50/70 bylo v 52. týdnů dosaženo u 57/25/11 % těchto pacientů. Ze 497 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně vstoupilo 375 (75 %) pacientů do dlouhodobých prodloužených studií a z nich bylo v 260. týdnu 221 pacientů (59 %) stále v léčení. Odpovědi ACR byly v dlouhodobých otevřených prodloužených studiích udržovány až 5 let.

Odpovědi pozorované u skupiny léčené apremilastem byly obdobné u pacientů, kteří souběžně užívali a neužívali DMARD, včetně methotrexátu. Pacienti dříve léčení DMARD nebo biologickými léky, kteří užívali apremilast, dosáhli v 16. týdnu častější odpovědi ACR 20 než pacienti užívající placebo.

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

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. týdnu zaznamenáno významnější zlepšení hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) dle stupnice aktivity onemocnění (DAS) 28 a podílu pacientů dosahujících modifikovaných kritérií léčebné odpovědi PsA (PsARC) u apremilastu oproti placebo (nominální p-hodnota $\leq 0,0004$ a p-hodnota $\leq 0,0017$, v uvedeném pořadí). Tato zlepšení přetrvávala ve 24. týdnu. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byly skóre DAS28 (CRP) a odpověď PsARC udrženy až do 52. týdne.

V 16. a 24. týdnu bylo u pacientů léčených apremilastem pozorováno zlepšení v parametrech periferních znaků aktivity psoriatické artritidy (jako je počet oteklých kloubů, počet bolestivých/citlivých kloubů, daktylitida a entezitida) a v kožních projevech psoriázy. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byla tato zlepšení udržena až do 52. týdne.

Klinické odpovědi byly v otevřené prodloužené studii udržovány na stejné úrovni v parametrech periferní aktivity a v kožních projevech psoriázy až po dobu 5 let léčby.

Tělesné funkce a kvalita života související se zdravím

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a souboru studií vykazovali pacienti léčení apremilastem v porovnání s placebem v 16. týdnu statisticky významné zlepšení tělesných funkcí hodnocené podle změny oproti výchozímu indexu postižení dle dotazníku pro posuzování zdravotního stavu (HAQ-DI). Zlepšení skóre HAQ-DI bylo udrženo v 24. týdnu.

Ve sdružené analýze otevřené fáze studií PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 byla u pacientů, kteří byli původně randomizováni k léčbě 30 mg apremilastu dvakrát denně, v 52. týdnu změna skóre HAQ-DI oproti výchozí hodnotě -0,333 ve skupině léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně.

Ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 bylo v 16. a 24. týdnu u pacientů léčených apremilastem ve srovnání s placebem zaznamenáno významné zlepšení kvality života související se zdravím měřené podle změny domény tělesných funkcí (PF) oproti výchozímu stavu, které byly hodnoceny pomocí krátkého dotazníku pro posuzování zdravotního stavu, verze 2 (SF-36v2), a změny skóre únavy dle dotazníku pro funkční hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT-f). U pacientů, kteří pokračovali v léčbě apremilastem, k níž byli randomizováni na počátku studie, byla zlepšení v parametru tělesných funkcí a skóre FACIT-f udržena až do 52. týdne. Zlepšení tělesných funkcí, hodnoceno podle HAQ-DI a PF domény SF36v2, a skóre FACIT-f byly v otevřené prodloužené studii udržovány na stejné úrovni po dobu až 5 let léčby.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie ESTEEM 1 a ESTEEM 2). Tyto studie zahrnovaly celkem 1257 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla, se skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti (PASI) ≥ 12 a se statickým celkovým hodnocením lékařem (sPGA) ≥ 3 (středně těžké nebo těžké), kteří byli kandidáty na léčbu světlem nebo systémovou terapii.

Tyto studie měly podobné uspořádání až do 32. týdne. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně a do skupiny užívající placebo po dobu 16 týdnů (placebem kontrolovaná fáze), v 16.–32. týdnu užívali všichni pacienti 30 mg apremilastu dvakrát denně (udržovací fáze). Během randomizované fáze s vysazením léčby (32. až 52. týden) byli pacienti původně randomizováni do skupiny užívající apremilast, kteří dosáhli alespoň 75% snížení skóre PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) nebo 50% snížení skóre PASI (PASI-50) (ESTEEM 2), znovu randomizováni v 32. týdnu buď do skupiny užívající placebo, nebo do skupiny užívající 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo a kteří v 32. týdnu ztratili odpověď PASI-75 (ESTEEM 1) nebo ztratili 50% zlepšení skóre PASI oproti výchozím hodnotám (ESTEEM 2), byli převedeni na léčbu 30 mg apremilastu dvakrát denně. Pacienti, kteří nedosáhli stanovené odpovědi PASI do 32. týdne nebo kteří byli původně randomizováni do skupiny užívající placebo, užívali apremilast až do 52. týdne. Podávání slabých lokálních kortikosteroidů na tváři, v podpaží a tříslech, černouhelných dehtových šamponů a/nebo přípravků s kyselinou salicylovou určených k ošetření vlasové pokožky bylo po celou dobu studií povoleno. Ve 32. týdnu bylo subjektům, které nedosáhly odpovědi PASI-75 ve studii ESTEEM 1 nebo odpovědi PASI-50 ve studii ESTEEM 2, kromě léčby 30 mg apremilastu dvakrát denně navíc povoleno používat lokální léčbu psoriázy a/nebo léčbu světlem.

Po 52 týdnech léčby mohou pacienti v otevřeném režimu pokračovat v užívání 30 mg apremilastu v rámci dlouhodobého prodloužení studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 s celkovým trváním léčby až 5 let (260 týdnů).

V obou studiích byl primárním cílovým parametrem účinnosti podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli PASI-75. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli čistého (0) nebo minimálního (1) skóre sPGA.

Průměrné výchozí skóre PASI bylo 19,07 (medián 16,80), podíl pacientů s výchozím skóre sPGA 3 (středně těžké) a 4 (těžké) byl 70,0 %, resp. 29,8 % s průměrnou výchozí plochou povrchu těla 25,19 % (medián 21,0 %). Přibližně 30 % všech pacientů podstoupilo při léčbě psoriázy předchozí

léčbu světlem a 54 % podstoupilo předchozí konvenční systémovou terapii a/nebo biologickou léčbu (včetně selhání léčby), přičemž 37 % předchozí konvenční systémovou terapii a 30 % předchozí biologickou léčbu. Přibližně jedna třetina pacientů nepodstoupila předchozí léčbu světlem, konvenční systémovou terapii ani biologickou léčbu. Celkem 18 % pacientů mělo psoriatickou artritidou v anamnéze.

Podíl pacientů dosahujících odpovědi PASI-50, -75 a -90 a čistého (0) nebo minimálního (1) skóre sPGA je uveden v Tabulce 4 níže. Léčba apremilastem vedla v porovnání s placebem k významnému zlepšení středně těžké až těžké ložiskové psoriázy, jak bylo prokázáno podílem pacientů s odpovědí PASI-75 v 16. týdnu. V 16. týdnu byla rovněž prokázána klinická zlepšení měřená podle odpovědi sPGA, PASI-50 a PASI-90. Přínos léčby apremilastem byl navíc prokázán na několika projevech psoriázy, včetně pruritu, onemocnění nehtu, postižení vlasové pokožky a měření kvality života.

Tabulka 4. Klinická odpověď v 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FAS a LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d čisté nebo minimální, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Procentuální změna BSA^e (%), průměrná hodnota ±SD	-6,9 ±38,95	-47,8 ±38,48	-6,1 ±47,57	-48,4 ±40,78
Změna pruritu VAS^f(mm), průměrná hodnota ±SD	-7,3 ±27,08	-31,5 ±32,43	-12,2 ±30,94	-33,5 ±35,46
Změna v DLQI^g, průměrná hodnota ±SD	-2,1 ±5,69	-6,6 ±6,66	-2,8 ±7,22	-6,7 ±6,95
Změna v SF-36 MCS^h, průměrná hodnota ±SD	-1,02 ±9,161	2,39 ±9,504	0,00 ±10,498	2,58 ±10,129

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

^a FAS = celkový analyzovaný soubor

^b LOCF = poslední provedené sledování

^c PASI = skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti

^d sPGA = statické celkové hodnocení lékaře

^e BSA = plocha povrchu těla

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

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

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

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

Odpověď na apremilast v porovnání s placebem byla do 2. týdne rychlá, s významně většími zlepšeními známek a příznaků psoriázy, včetně PASI, kožních obtíží/bolestí a pruritu. Odpovědi PASI byly zpravidla dosaženy do 16. týdne a byly udrženy až do 32. týdne.

V obou studiích zůstalo průměrné procentuální zlepšení PASI oproti výchozím hodnotám stabilní během randomizované fáze s vysazením léčby u pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem (Tabulka 5).

Tabulka 5. Přetrvávání účinku u subjektů randomizovaných do APR 30 dvakrát denně na počátku studie a znovu randomizovaných do APR 30 dvakrát denně v 32. až 52. týdnu

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

^a Zahnuje subjekty znovu randomizované do APR 30 dvakrát denně v 32. týdnu s výchozí hodnotou a následnou hodnotou v hodnoceném týdnu studie.

^bN vychází ze subjektů se středně těžkou nebo těžší psoriázou v oblasti vlasové pokožky na počátku studie, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do APR 30 dvakrát denně. Subjekty s chybějícími údaji byly považovány za subjekty nereagující na léčbu.

V 52. týdnu studie ESTEEM 1 mělo odpověď PASI-75 přibližně 61 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících alespoň odpovědi PASI-75, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo v průběhu randomizované fáze s vysazením léčby, jich dosáhlo v 52. týdnu 11,7 % odpovědi PASI-75. Střední doba do ztráty odpovědi PASI-75 mezi pacienty, kteří byli znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, byl 5,1 týdne.

Ve studii ESTEEM 2 mělo v 52. týdnu odpověď PASI-50 přibližně 80,3 % pacientů, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem. Z pacientů dosahujících alespoň odpovědi PASI-50, kteří byli v 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny užívající placebo, jich dosáhlo v 52. týdnu 24,2 % odpovědi PASI-50. Střední doba do ztráty 50 % zlepšení PASI v 32. týdnu byl 12,4 týdne.

Po randomizovaném vysazení léčby v 32. týdnu přibližně 70 % pacientů ve studii ESTEEM 1 a 65,6 % pacientů ve studii ESTEEM 2 znovu dosáhlo po opětovném zahájení léčby apremilastem odpovědi PASI-75 (ESTEEM 1) nebo PASI-50 (ESTEEM 2). Doba trvání opětovné léčby se kvůli uspořádání studií lišila a pohybovala se v rozmezí od 2,6 do 22,1 týdne.

Ve studii ESTEEM 1 bylo pacientům randomizovaným do skupiny léčené apremilastem na počátku studie, kteří nedosáhli odpovědi PASI-75 v 32. týdnu, povoleno užívat souběžnou lokální léčbu a/nebo léčbu UVB světlem mezi 32. a 52. týdnem. Z těchto pacientů dosáhlo 12 % odpovědi PASI-75 v 52. týdnu u léčby apremilastem v kombinaci s lokální léčbou a/nebo léčbou světlem.

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

V 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem oproti pacientům užívajícím placebo ($p < 0,0001$ v obou studiích) pozorována významná zlepšení psoriázy v oblasti vlasové pokožky s minimálně středně těžkou závažností (≥ 3), měřená dle podílu pacientů dosahujících čistého (0) nebo minimálního (1) celkového hodnocení psoriázy v oblasti vlasové pokožky lékařem (ScPGA). Zlepšení byla zpravidla udržena u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem až do 52. týdne (Tabulka 5).

Ve studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2 byla u pacientů léčených apremilastem v porovnání s pacienty užívajícími placebo prokázána významná zlepšení v kvalitě života, měřená dle dermatologického indexu kvality života (DLQI) a SF-36v2MCS (Tabulka 4). Zlepšení v DLQI byla udržena až do 52. týdne u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem (Tabulka 5). Ve studii ESTEEM 1 bylo navíc u pacientů léčených apremilastem v porovnání s placebem dosaženo významného zlepšení indexu v dotazníku pro posuzování pracovního omezení (WLQ-25).

Z 832 pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené 30 mg apremilastu dvakrát denně vstoupilo 443 pacientů (53 %) do dlouhodobých prodloužených studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 a z nich bylo v 260. týdnu 115 pacientů (26 %) stále v léčbě. U pacientů, kteří zůstali v léčbě apremilastem v dlouhodobých prodloužených studiích ESTEEM 1 a ESTEEM 2, byla zlepšení v skóre PASI, postižené BSA, svědění, onemocnění nehtů a v parametrech kvality života všeobecně udržována až 5 let.

Dlouhodobá bezpečnost pacientů s psoriatickou artritidou a psoriázou léčených 30 mg apremilastu byla hodnocena při celkovém trvání léčby až 5 let. Dlouhodobé zkušenosti z otevřených prodloužených studií léčby apremilastem byly všeobecně srovnatelné se studii trvajících 52 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

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

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

Eliminace

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Neexistuje žádný výrazný rozdíl ve farmakokinetice apremilastu mezi subjekty s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin a srovnatelnými zdravými subjekty ($N = 8$ každý). Z výsledků vyplývá, že u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR menší než 30 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu < 30 ml/min) má být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně. U 8 subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin, kterým byla podána jedna dávka 30 mg apremilastu, se AUC apremilastu zvýšila přibližně o 89 % a C_{max} přibližně o 42 %.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu a jeho hlavního metabolitu M12 nejsou ovlivněny středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Fertilita a časný embryonální vývoj

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

V kombinované studii fertility myších samic a embryonální/fetální vývojové toxicity s perorálními dávkami 10, 20, 40 a 80 mg/kg/den bylo u dávek 20 mg/kg/den a vyšších pozorováno prodloužení estrálních cyklů a doby do páření, i přesto se všechny myši pářily a počet březostí nebyl ovlivněn. Hladina žádného pozorovaného účinku (NOEL) na samičí fertilitu byla 10 mg/kg/den (jednonásobek klinické expozice).

Embryofetální vývoj

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

Ve studii embryonální/fetální vývojové toxicity u opic měly perorální dávky 20, 50, 200 a 1000 mg/kg/den za následek s dávkou související nárůst prenatálních ztrát (potratů) při dávkách 50 mg/kg/den a vyšších; při dávkách 20 mg/kg/den (1,4násobek klinické expozice) nebyl pozorován žádný účinek testované látky na prenatální ztrátu.

Prenatální a postnatální vývoj

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

Studie kancerogenity

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

Studie genotoxicity

Apremilast není genotoxický. Apremilast nevyvolal mutace v Amesově testu ani chromozomální aberace u kultivovaných lidských lymfocytů z periferní krve s metabolickou aktivací nebo bez ní. Apremilast nebyl při dávkách do 2000 mg/kg/den klastogenní v *in vivo* mikronukleárním testu u myší.

Další studie

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (3350)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)

Tablety 20 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E172).

Tablety 30 mg obsahují navíc žlutý oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

Otezla 30 mg potahované tablety

Blistry z PVC/Al fólie obsahující 14 potahovaných tablet, v baleních po 56 tabletách a 168 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg potahované tablety (balení pro úvodní léčbu)
EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg potahované tablety
EU/1/14/981/002 – balení po 56 tabletách
EU/1/14/981/003 – balení po 168 tabletách

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. ledna 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

leden 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

