

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 10 mg apremilastu.

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 20 mg apremilastu.

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 30 mg apremilastu.

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 10 mg 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 20 mg 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 30 mg 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 (DMARDs), 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 (PSOR) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření) nebo je u nich tato terapie kontraindikovaná nebo ji netolerují.

Psoriáza u dětí

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

Behçetova nemoc

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou, psoriázou nebo Behçetovou nemocí

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

Tabulka 1. Plán titrace dávek u dospělých pacientů

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

Pediatričtí pacienti se středně závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

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

Tabulka 2. Plán titrace dávek u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost	1. den	2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
	ráno	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer	ráno	večer
od 20 kg do méně než 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg nebo více	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

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

Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

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

Jestliže pacient zapomene užít dávku, 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 v případě PsA a PSOR a během prvních 12 týdnů léčby v případě BN. U pacienta, který po tomto období léčby nevykazuje žádné známky léčebného přínosu, je třeba léčbu přehodnotit. Odpověď pacienta na léčbu musí být pravidelně hodnocena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou, psoriázou nebo Behçetovou nemocí

U dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroftova-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).

Pediatrickí pacienti se středně závažnou až závažnou psoriázou

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pediatriká populace

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

Způsob podání

Přípravek 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.

Těžká porucha funkce ledvin

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

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

Pacienti s podváhou

U pacientů s podváhou a pediatrických pacientů s hraničním až nízkým indexem tělesné hmotnosti je třeba na začátku léčby pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. V případě nevysvětleného a klinicky významného 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 inhibitorem CYP3A4, jakým je například ketokonazol.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Před zahájením léčby je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí 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

Apremilast nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích ^a
	Časté	Bronchitida Nazofaryngitida*
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu*
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie Deprese
	Méně časté	Sebevražedné představy a chování

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy* ^a
	Časté	Migréna*
		Tenzní bolest hlavy*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*
		Nauzea*
	Časté	Zvracení*
		Dyspepsie
		Časté vyprazdňování střev
		Bolest v epigastriu*
		Gastroezofageální reflux
Méně časté	Gastrointestinální krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka
	Není známo	Urtikarie
		Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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.

^a Frekvence uváděná u PsA a PSOR jako častá

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 tělesná hmotnost pacientů. Průměrný váhový úbytek pozorovaný u dospělých pacientů s PsA a PSOR léčených apremilastem po dobu až 52 týdnů byl 1,99 kg. Celkem u 14,3 % pacientů užívajících apremilast byl pozorován 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 tělesné hmotnosti. Průměrný pozorovaný úbytek tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s BN, kteří byli léčeni apremilastem po dobu 52 týdnů, byl 0,52 kg. Celkem 11,8 % pacientů, kteří dostávali apremilast, zaznamenalo úbytek tělesné hmotnosti 5 až 10 %, zatímco 3,8 % pacientů, kteří dostávali apremilast, zaznamenalo úbytek tělesné hmotnosti větší než 10 %. U žádného z těchto pacientů neměl úbytek tělesné hmotnosti zjevné klinické následky. Žádný z pacientů nemusel účast ve studii ukončit kvůli nežádoucímu účinku úbytku tělesné 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 průjemem, nauzeou a zvracením (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pediatričtí pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 indukibilní syntázu oxidu dusnatého (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 a IL-8. V klinických studiích s pacienty s Behçetovou nemocí léčenými apremilastem byla zjištěna významná pozitivní

souvislost mezi změnou hodnoty TNF-alfa v plazmě a klinickou účinností posuzovanou podle počtu vředů v ústech.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost apremilastu byla hodnocena ve 3 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných 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 DMARDs nebo DMARDs s malou molekulou. Celkem 1 493 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 DMARDs 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 DMARDs 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 4. 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 4. Podíl pacientů s ACR odpověďmi ve studiích PALACE 1, PALACE 2 a PALACE 3 a v souboru studií v 16. týdnu

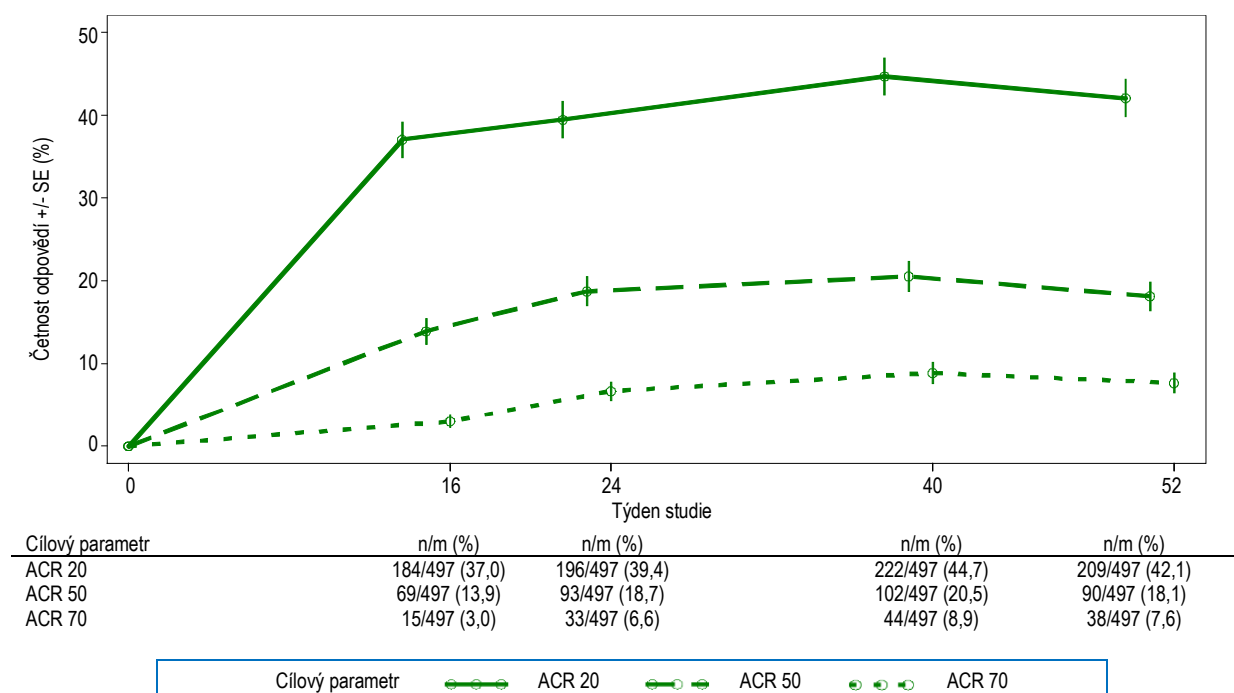
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SOUBOR STUDIÍ	
	Placebo +/- DMARD N = 168	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Apremilast 30 mg dvakrát denně +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Apremilast 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.

^a N 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. týdně 375 (75 %) pacientů stále v léčbě. Odpovědi ACR 20/50/70 bylo v 52. týdně 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 léčbě. 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 u dospělých

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 1 257 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 terapií.

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 randomizovaní 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 tríslech, 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 5 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 5. Klinická odpověď v 16. týdnu studií ESTEEM 1 a ESTEEM 2 (FAS^a, LOCF^b)

	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

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*	Placebo	30 mg dvakrát denně APR*
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 tělesné 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/bolesti 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 6).

Tabulka 6. 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 Zahrnuje subjekty znovu randomizované do APR 30 dvakrát denně v 32. týdnu s výchozí hodnotou a následnou hodnotou v hodnoceném týdnu studie.

^b N 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 6).

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 5). Zlepšení v DLQI byla udržena až do 52. týdne u subjektů, které byly v 32. týdnu znovu randomizovány do skupiny léčené apremilastem (tabulka 6). 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.

Psoriáza u dětí

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

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

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

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

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

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

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

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

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

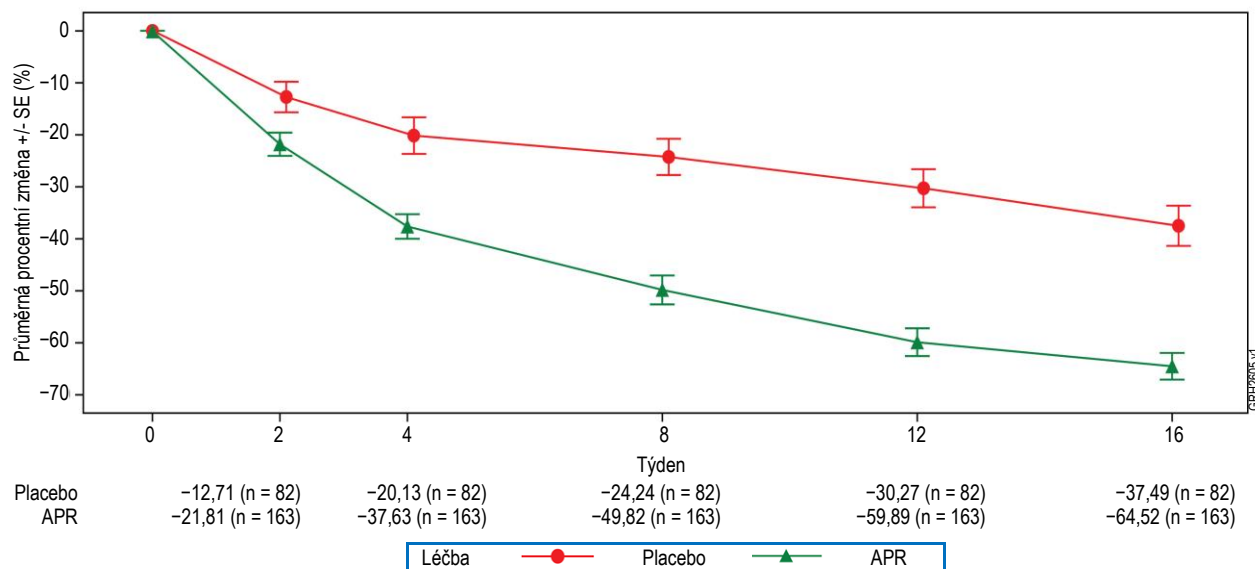
^b Poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi

^c Průměrná hodnota nejmenších čtverců +/- standardní chyba

^d 0 = nejlepší skóre, 30 = nejhorší skóre

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

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



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

Behçetova nemoc

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, placeboem kontrolované studii (RELIEF) fáze 3 u dospělých pacientů s aktivní Behçetovou nemocí (BN) s vředy v ústech. Pacienti v minulosti podstoupili léčbu vředů v ústech alespoň jedním nebiologickým přípravkem na léčbu BN a připadala u nich v úvahu systémová léčba. Souběžná léčba BN nebyla povolena. Hodnocená populace splňovala kritéria Mezinárodní studijní skupiny (*International Study Group, ISG*) pro BN s anamnézou kožních lézí (98,6 %), vředů na genitálu (90,3 %), muskuloskeletálních projevů (72,5 %), očních projevů (17,4 %), zasažení centrálního nervového systému (9,7 %), gastrointestinálních projevů (9,2 %), epididymitidy (2,4 %) a vaskulárního postižení (1,4 %). Pacienti s těžkou BD, definovaní jako pacienti s aktivním postižením hlavních orgánů (např. meningoencefalitida nebo aneuryzma plicní tepny), byli vyloučeni.

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

Hlavním cílovým parametrem byla plocha pod křivkou (AUC) pro počet vředů v ústech od výchozího stavu do 12. týdne. Vedlejší cílové parametry zahrnovaly další měřené parametry vředů v ústech: bolestivost vředů v ústech podle vizuální analogové stupnice (VAS), podíl pacientů bez vředů v ústech (úplná odpověď na léčbu), doba do nástupu zotavení vředů v ústech, podíl pacientů se zotavením vředů v ústech do 6. týdne a podíl pacientů bez vředů v ústech na všech návštěvách po dobu nejméně 6 dalších týdnů během 12týdenní fáze léčby kontrolované placebem. Mezi další cílové parametry patřilo skóre aktivity Behçetova syndromu (BSAS), aktuální forma aktivity BN (BDCAF), včetně

skóre indexu aktuální aktivity BN (BDCAI), vnímání aktivity nemoci pacientem, celkové vnímání aktivity nemoci lékařem a dotazník kvality života s BN (BD QoL).

Měření vředů v ústech

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

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

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

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

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

^a Hodnota $p < 0,0001$ pro všechna porovnání apremilastu a placeba.

^b AUC = plocha pod křivkou.

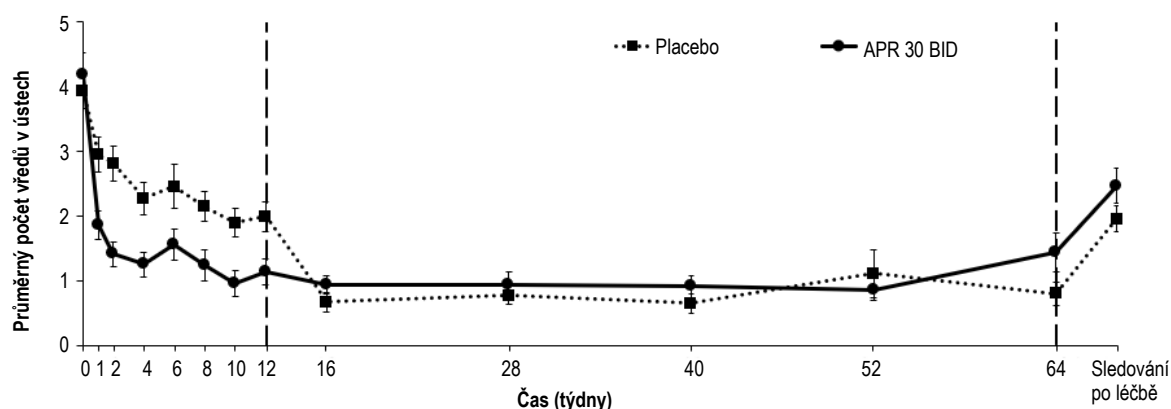
^c VAS = vizuální analogová stupnice; 0 = žádná bolest, 100 = nejhorší možná bolest.

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

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

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, byl zachován podíl pacientů s úplnou odpovědí (53,3 %) a s částečnou odpovědí vředů v ústech (76,0 %) až do 64. týdne.

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



Týdny	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Sledování po léčbě
Placebo, n (průměr)	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 mg BID, n (průměr)	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)

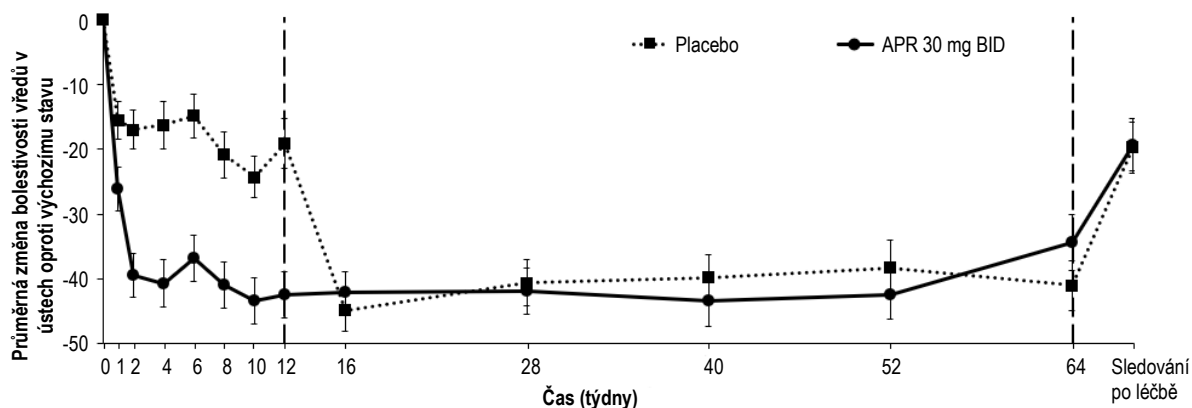
ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; DAO = pozorovaná data.

APR 30 mg BID = apremilast 30 mg dvakrát denně.

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

Časový bod sledování po léčbě byl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

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



Týdny	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Sledování po léčbě
Placebo, n (průměr)	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 mg BID, n (průměr)	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 mg BID = apremilast dvakrát denně; ITT = soubor pacientů podle původně přidělené léčby; DAO = pozorovaná data.

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

Časový bod sledování po léčbě byl 4 týdny poté, co pacienti dokončili 64. týden, nebo 4 týdny po předčasném ukončení léčby před 64. týdnem.

Zlepšení celkové aktivity Behčetovy nemoci

Podávání apremilastu 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k významnému snížení celkové aktivity onemocnění, což bylo prokázáno průměrnou změnou od výchozího stavu do 12. týdne

u parametrů BSAS ($p < 0,0001$) a BDCAF (BDCAI, pacientovo vnímání aktivity onemocnění a celkové vnímání aktivity onemocnění lékařem; hodnota $p \leq 0,0335$ pro všechny tři komponenty).

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

Zlepšení kvality života

Podávání apremilastu 30 mg dvakrát denně vedlo ve srovnání s placebem k výrazně většímu zlepšení kvality života (QoL) ve 12. týdnu, jak ukazuje parametr dotazníků kvality života BD QoL ($p = 0,0003$).

U pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny s apremilastem 30 mg dvakrát denně a zůstali ve studii, přetrvávalo zlepšení v dotazníku kvality života BD QoL až do 64. týdne.

Pediatrickí pacienti

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Apremilast se dobře vstřebává s absolutní biologickou dostupností po perorálním podání přibližně 73 % a s maximální plazmatickou koncentrací (C_{max}) 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, hydrolyzy 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.

Pediatrickí pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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 zánártních 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 1 000 mg/kg/den za následek s dávkou související nárůst prenatálních ztrát (potratů) při dávkách 50 mg/kg/den a vyšších; při dávkách 20 mg/kg/den (1,4násobek klinické expozice) nebyl pozorován žádný účinek testované látky na prenatální ztrátu.

Prenatální a postnatální vývoj

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

Další studie

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická 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 balení pro úvodní léčbu

Blistry z PVC/Al fólie obsahující 27 potahovaných tablet (4 × 10 mg, 23 × 20 mg).
Blistry z PVC/Al fólie obsahující 27 potahovaných tablet (4 × 10 mg, 4 × 20 mg, 19 × 30 mg).

Otezla balení 20 mg

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

Otezla balení 30 mg

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/14/981/004

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

EU/1/14/981/001

Otezla 20 mg potahované tablety

EU/1/14/981/005 – balení po 56 tabletách

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

říjen 2024

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