PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
27 - 08 - 2026
O D O B R E N O

1. NAZIV LIJEKA

Atrimil 10 mg filmom obložene tablete
Atrimil 20 mg filmom obložene tablete
Atrimil 30 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atrimil 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg apremilasta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 57 mg laktoze (u obliku hidrata).

Atrimil 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg apremilasta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 114 mg laktoze (u obliku hidrata).

Atrimil 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 171 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Atrimil 10 mg filmom obložene tablete

Ružičasta okrugla filmom obložena tableta promjera približno 6 mm.

Atrimil 20 mg filmom obložene tablete

Žuta duguljasta filmom obložena tableta dimenzija otprilike 11 x 6 mm.

Atrimil 30 mg filmom obložene tablete

Smeđa do tamnosmeđa okrugla filmom obložena tableta promjera približno 9 mm.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Psorijatični artritis

Lijek Atrimil, primijenjen sam ili u kombinaciji s antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) u odraslih bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor ili nisu podnosili prethodnu DMARD terapiju (vidjeti dio 5.1).

Psorijaza

Lijek Atrimil indiciran je za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih nije bilo odgovora ili im je kontraindicirana ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičasto A svjetlo (PUVA).

Psorijaza u djece

Lijek Atrimil indiciran je za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih i tjelesne težine od najmanje 20 kg koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Behçetova bolest

Lijek Atrimil indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s oralnim ulkusima povezanima s Behçetovom bolešću (BD) koji su kandidati za sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Atrimil trebaju započeti specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze, psorijatičnog artritisa ili Behçetove bolesti.

Doziranje

Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom, psorijazom ili Behçetovom bolesti

Preporučena doza apremilasta za odrasle bolesnike je 30 mg peroralno dvaput na dan. Potrebna je početna titracija kao što je prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Raspored titracije doze za odrasle bolesnike

1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan i nadalje	
prije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pedijatrijski bolesnici s umjerenom do teškom plak psorijazom
Preporučena doza apremilasta za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom plak psorijazom temelji se na tjelesnoj težini. Preporučena doza apremilasta je 20 mg peroralno dvaput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg, a 30 mg peroralno dvaput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od najmanje 50 kg, nakon početne titracije u skladu s rasporedom prikazanim u tablici 2 u nastavku.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Tablica 2. Raspored titracije doze za pedijatrijske bolesnike

Tjelesna težina	1. dan	2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan i nadalje	
	prije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne
Od 20 kg do manje od 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 ili više	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Sve indikacije (psorijaza u odraslih i djece, psorijatični artritis, Behçetova bolest)

Nakon početne titracije, ponovna titracija nije potrebna.
Preporučenu dozu apremilasta potrebno je uzeti dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati (ujutro i navečer), bez ograničenja u odnosu na hranu.

Atrimil nije dostupan u pakiranju potrebnom za početak i održavanje liječenja pacijenata koji teže između 20 kg do manje od 50 kg. Treba koristiti drugi prikladni lijek koji sadrži apremilast.

Ako bolesnici propuste dozu, sljedeću dozu treba uzeti što prije. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, ne smiju uzeti propuštenu dozu nego uzeti tu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Tijekom pivotalnih ispitivanja najveće poboljšanje opaženo je unutar prva 24 tjedna liječenja PsA i psorijaze (PSOR) i unutar prvih 12 tjedna liječenja Behçetove bolesti. Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijske koristi nakon ovog vremenskog razdoblja, treba ponovno razmotriti liječenje. Bolesnikov odgovor na liječenje treba redovito procjenjivati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici
U ovoj populaciji bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom, psorijazom ili Behçetovom bolesti
Nije potrebna prilagodba doze u odraslih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml u minuti, procijenjeno Cockcroft- Gaultovom jednadžbom), dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan. Za početnu titraciju doze u toj skupini, preporučuje se titracija apremilasta samo prema prijepodnevnom rasporedu navedenom u tablici 1, a poslijepodnevne doze treba preskočiti (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijski bolesnici s umjerenom do teškom psorijazom
Nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml u minuti, procijenjeno Cockcroft-Gaultovom jednadžbom) preporučuje se prilagodba doze. Dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od najmanje 50 kg, a na 20 mg jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg. Za početnu titraciju doze u tim skupinama, preporučuje se titracija apremilasta samo prema prijepodnevnom rasporedu navedenom u tablici 2 iznad za odgovarajuću kategoriju tjelesne težine, a poslijepodnevne doze treba preskočiti (vidjeti dio 5.2).

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost apremilasta nisu ustanovljene u djece s umjerenom do teškom plak psorijazom mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 20 kg ili u drugim pedijatrijskim indikacijama. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Atrimil je za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete treba progutati cijele, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Proljev, mučnina i povraćanje

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su teški proljev, mučnina i povraćanje povezani uz primjenu apremilasta. Većina slučajeva javila se unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U nekim su slučajevima bolesnici bili hospitalizirani. Bolesnici u dobi od 65 godina i više mogu biti pod povećanim rizikom od komplikacija. Ako se u bolesnika pojavi teški proljev, mučnina ili povraćanje, možda bude potrebno prekinuti uzimanje apremilasta.

Psihijatrijski poremećaji

Apremilast je povezan s povećanim rizikom od psihijatrijskih poremećaja kao što su nesanica, anksioznost, promjene raspoloženja i depresija. Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, uključujući samoubojstvo, zabilježeni su u bolesnika s ili bez depresije u anamnezi (vidjeti dio 4.8). Rizike i koristi započinjanja ili nastavljanja liječenja apremilastom potrebno je pažljivo ocijeniti u bolesnika koji su prijavili prijašnje ili postojeće psihijatrijske simptome ili ako je namijenjeno istodobno liječenje s drugim lijekovima koji bi mogli izazvati psihijatrijske događaje. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svim promjenama u ponašanju ili raspoloženju te o svim suicidalnim idejama. Ako se u bolesnika jave novi ili pogoršaju psihijatrijski simptomi, ili ako se identificira suicidalna ideja ili pokušaj samoubojstva, preporučuje se prekinuti liječenje apremilastom.

Teško oštećenje funkcije bubrega

U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu lijeka Atrimil potrebno je smanjiti na 30 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od najmanje 50 kg, a na 20 mg jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pothranjeni bolesnici

Bolesnicima koji su pothranjeni i pedijatrijskim bolesnicima s graničnim do niskim indeksom tjelesne mase na početku liječenja potrebno je redovito nadzirati tjelesnu težinu. U slučaju neobjašnjenog i klinički značajnog gubitka težine, potrebno je da te bolesnike procijeni liječnik te je potrebno razmotriti i prekid liječenja.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Sadržaj laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena s jakim induktorom enzima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), rifampicinom, rezultirala je smanjenjem sistemske izloženosti apremilastu, što za posljedicu može imati gubitak djelotvornosti apremilasta. Stoga se ne preporučuje primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) s apremilastom. Istodobna primjena apremilasta s više doza rifampicina rezultirala je smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) apremilasta za približno 72% i maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) za približno 43%. Izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s jakim induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicin) i za posljedicu može imati smanjeni klinički odgovor.

U kliničkim ispitivanjima apremilast se primjenjivao istodobno s topikalnom terapijom (uključujući kortikosteroide, šampone na bazi katrana kamenog ugljena te pripravke za vlasište sa salicilnom kiselinom) i terapijom ultraljubičastim B zrakama (UVB).

Nije bilo klinički značajne interakcije između ketokonazola i apremilasta. Apremilast se može primjenjivati istodobno s jakim inhibitorom enzima CYP3A4 kao što je ketokonazol.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i metotreksata. Apremilast se može primjenjivati istodobno s metotreksatom.

Nije bilo farmakokinetičke interakcije između apremilasta i oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i norgestimat. Apremilast se može primjenjivati istodobno s oralnim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Da bi se moglo započeti s liječenjem mora se isključiti trudnoća. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije kako bi tijekom liječenja spriječile trudnoću.

Trudnoća

Podaci o primjeni apremilasta u trudnica su ograničeni.

Apremilast je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Učinci apremilasta na trudnoću uključivali su embriofetalni gubitak u miševa i majmuna, smanjenje fetalne težine te odgođenu osifikaciju u miševa pri dozama višim od trenutačno preporučene najviše doze za ljude. Takvi učinci nisu opaženi kada je izloženost u životinja bila 1,3 puta veća od kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Apremilast je nađen u mlijeku ženki miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se apremilast ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenče, stoga se apremilast ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja.

Plodnost

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Nema podataka za plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost u mužjaka miševa pri razini izloženosti 3 puta većoj od kliničke izloženosti, a u ženki pri razini izloženosti 1 puta većoj od kliničke izloženosti. Za podatke o plodnosti u nekliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Apremilast ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave uz primjenu apremilasta u odraslih kod PsA i psorijaze jesu poremećaji probavnog sustava, uključujući proljev (15,7%) i mučninu (13,9%). Druge najčešće prijavljene nuspojave uključuju infekcije gornjih dišnih puteva (8,4%), glavobolju (7,9%) i tenzijsku glavobolju (7,2%). Sveukupno, za većinu nuspojava smatra se da su blage ili umjerene težine.

Najčešće nuspojave prijavljene u odraslih prilikom liječenja Behçetove bolesti apremilastom jesu proljev (41,3 %), mučnina (19,2 %), glavobolja (14,4 %), infekcija gornjih dišnih puteva (11,5 %), bol u gornjem dijelu trbuha (8,7 %), povraćanje (8,7 %) i bol u leđima (7,7 %), a uglavnom su blage do umjerene težine.

Gastrointestinalne nuspojave općenito su se javile unutar prva dva tjedna liječenja i obično su se povukle unutar četiri tjedna.
Reakcije preosjetljivosti opažene su manje često (vidjeti dio 4.3).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene u odraslih bolesnika liječenih apremilastom navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti svih nuspojava. Unutar svake klasifikacije organskog sustava i skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Nuspojave na lijek određene su na temelju podataka dobivenih u programu kliničkog razvoja apremilasta i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika. Učestalosti nuspojava na lijek odnose se na nuspojave koje su prijavljene u skupini koja je primala apremilast u četiri ispitivanja faze III psorijatičnog artritisa (n = 1945) ili dva ispitivanja faze III psorijaze (n = 1184) i u ispitivanju faze III Behçetove bolesti (n = 207) (najveća učestalost iz jednog ili drugog skupa objedinjenih podataka prikazana je u tablici 3).

Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Sažeti prikaz nuspojava kod psorijatičnog artritisa (PsA), psorijaze (PSOR) i Behçetove bolesti (BD)

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjih dišnih puteva[a]
	Često	bronhitis
		nazofaringitis*
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	oslabljen apetit*

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Psihijatrijski poremećaji	Često	nesanica
		depresija
	Manje često	suicidalne ideje i ponašanje anksioznost promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja*, [a]
	Često	migrena*
		tenzijska glavobolja*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev*
		mučnina*
	Često	povraćanje*
		dispepsija
		česta pražnjenja crijeva
		bol u gornjem dijelu abdomena*
		gastroezofagealna refluksna bolest
	Manje često	gastrointestinalno krvarenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip
		urtikarija
	Nepoznato	angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bol u leđima*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
Pretrage	Manje često	smanjenje tjelesne težine

*Barem jedna od ovih nuspojava zabilježena je kao ozbiljna.
[a] Učestalost „često“ kod PSA-a i PSOR-a

Opis odabranih nuspojava

Psihijatrijski poremećaji
U kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su manje česti slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, dok je izvršeno samoubojstvo zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.4).

Gubitak tjelesne težine
U kliničkim ispitivanjima redovito je mjerena težina bolesnika. Srednja vrijednost opaženog gubitka tjelesne težine u odraslih bolesnika s PsA i psorijazom liječenih apremilastom do 52. tjedna bila je 1,99 kg. U ukupno 14,3% bolesnika koji su primali apremilast opažen je gubitak težine između 5-10%, dok je u 5,7% bolesnika koji su primali apremilast opaženi gubitak težine bio veći od 10%. Nijedan od tih bolesnika nije imao očite kliničke posljedice kao rezultat gubitka tjelesne težine. Ukupno je 0,1% bolesnika liječenih apremilastom prekinulo liječenje zbog nuspojave smanjenja tjelesne težine. Srednja vrijednost zabilježenog gubitka težine u odraslih bolesnika s Behçetovom bolešću liječenih apremilastom tijekom 52 tjedna iznosila je 0,52 kg. Kod ukupno 11,8 % bolesnika koji su primali apremilast zabilježen je gubitak težine od 5 – 10 %, dok je kod 3,8 % bolesnika koji su primali apremilast zabilježen gubitak težine veći od 10 %. Nijedan od tih bolesnika nije imao kliničke posljedice zbog gubitka težine. Nijedan bolesnik nije prekinuo ispitivanje zbog gubitka težine kao nuspojave.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Molimo da pogledate dodatno upozorenje u dijelu 4.4. za bolesnike koji su pothranjeni na početku liječenja.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeno je da stariji bolesnici u dobi ≥ 65 godina mogu biti pod povećanim rizikom od komplikacija poput teškog proljeva, mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritisom, psorijazom ili Behçetovom bolesti i oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
U kliničkim ispitivanjima psorijatičnog artritisa, psorijaze ili Behçetove bolesti, sigurnosni profil opažen u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U kliničkim ispitivanjima sigurnost primjene apremilasta nije procijenjena u bolesnika s psorijatičnim artritisom, psorijazom ili Behçetovom bolesti i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijski bolesnici
Sigurnost apremilasta procijenjena je u 52-tjednom kliničkom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (ispitivanje SPROUT). Sigurnosni profil apremilasta opažen tijekom ispitivanja bio je u skladu sa sigurnosnim profilom koji je prethodno ustanovljen u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Apremilast je ispitan u zdravih ispitanika pri maksimalnoj ukupnoj dnevnoj dozi od 100 mg (davanoj kao 50 mg dvaput na dan) tijekom 4,5 dana bez znakova toksičnosti koja bi ograničila dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika zbog pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja. U slučaju predoziranja savjetuje se simptomatska i potporna skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA32

Mehanizam djelovanja

Apremilast, peroralni malomolekulski inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), djeluje unutarstanično kako bi modulirao mrežu proupalnih i protuupalnih medijatora. PDE4 je fosfodiesteraza specifična za ciklički adenozin monofosfat (cAMP) i fosfodiesteraza dominantna u upalnim stanicama. Inhibicija PDE4 povećava unutarstanične razine cAMP-a, što zauzvrat, modulacijom ekspresije citokina TNF-α, IL-23, IL-17 i drugih upalnih citokina, smanjuje upalni odgovor. Ciklički AMP također modulira razine protuupalnih citokina kao što je IL-10. Ti proupalni i protuupalni medijatori uključeni su u psorijatični artritis i psorijazu.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijatičnim artritisom, apremilast je značajno modulirao ali nije potpuno inhibirao razine plazmatskih proteina IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, MMP-3 i TNF-α. Nakon 40 tjedana liječenja apremilastom, došlo je do smanjenja razina plazmatskih proteina IL-17 i IL-23 te do porasta IL-10. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, apremilast je smanjio debljinu epidermisa

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

psorijatične kože, infiltraciju upalnih stanica i ekspresiju proupalnih gena, uključujući one za inducibilnu sintazu dušikova oksida (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 i IL-8. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s Behçetovom bolešću liječenih apremilastom, postojala je značajna pozitivna korelacija između promjene TNF-α u plazmi i kliničke djelotvornosti, što je mjereno brojem oralnih ulkusa.

Apremilast primijenjen u dozama do 50 mg dvaput na dan nije produljio QT interval u zdravih ispitanika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Psorijatični artritis

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procijenjene su u 3 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) sličnog dizajna u odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) unatoč prethodnom liječenju malomolekulskim ili biološkim DMARD lijekovima. Ukupno 1493 bolesnika randomizirano je i liječeno ili placebom ili apremilastom od 20 mg ili apremilastom od 30 mg davanim peroralno dvaput na dan.

Bolesnici u ovim ispitivanjima imali su dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci. Za uključivanje u ispitivanje PALACE 3, kriterij je bilo i postojanje jedne psorijatične lezije na koži (promjera najmanje 2 cm). Apremilast se primjenjivao kao monoterapija (34,8%) ili u kombinaciji sa stabilnim dozama malomolekulskih DMARD lijekova (65,2%). Bolesnici su primali apremilast u kombinaciji s jednim ili više od sljedećeg: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg tjedno, 54,5%), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g na dan, 9,0%) i leflunomid (LEF, ≤ 20 mg na dan, 7,4%). Istodobno liječenje biološkim DMARD lijekovima, uključujući blokatore TNF-a nije bilo dopušteno. U ta 3 ispitivanja uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući simetrični poliartritis (62,0%), asimetrični oligoartritis (26,9%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (6,2%), mutilirajući artritis (2,7%) i predominantni spondilitis (2,1%). Uključeni su i bolesnici s postojećom entezopatijom (63%) ili postojećim daktilitisom (42%). Ukupno 76,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno samo malomolekulskim DMARD lijekovima, a 22,4% bolesnika bilo je prethodno liječeno biološkim DMARD lijekovima, uključujući 7,8% onih kojima je prethodna terapija biološkom DMARD terapijom bila neuspješna. Medijan trajanja psorijatičnog artritisa iznosio je 5 godina.

Prema planu ispitivanja, bolesnici u kojih nije nastupilo poboljšanje u broju bolnih i otečenih zglobova za najmanje 20%, smatrani su u 16. tjednu bolesnicima bez odgovora. Bolesnici koji su primali placebo i za koje se smatralo da nisu odgovorili na liječenje, bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 na slijepi način kako bi primali apremilast od 20 mg dvaput na dan ili 30 mg dvaput na dan. U 24. tjednu, svi preostali bolesnici koji su liječeni placebom prebačeni su u skupine koje su primale apremilast od 20 ili 30 mg dvaput na dan. Nakon 52 tjedna liječenja bolesnici su mogli nastaviti s primjenom apremilasta od 20 mg ili 30 mg u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, s ukupnim trajanjem liječenja do 5 godina (260 tjedana).

Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) postigne odgovor 20 u 16. tjednu.

Prema kriterijima za odgovor ACR 20, liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjima u znakovima i simptomima psorijatičnog artritisa u usporedbi s placebom u 16. tjednu. Udio bolesnika s odgovorima ACR 20/50/70 (u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjenim podacima ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) za apremilast od 30 mg dvaput na dan u 16. tjednu prikazani su u tablici 4. Odgovori ACR 20/50/70 održali su se do 24. tjedna.

U objedinjenim ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, stope odgovora ACR 20/50/70 održale su se do 52. tjedna (slika 1).

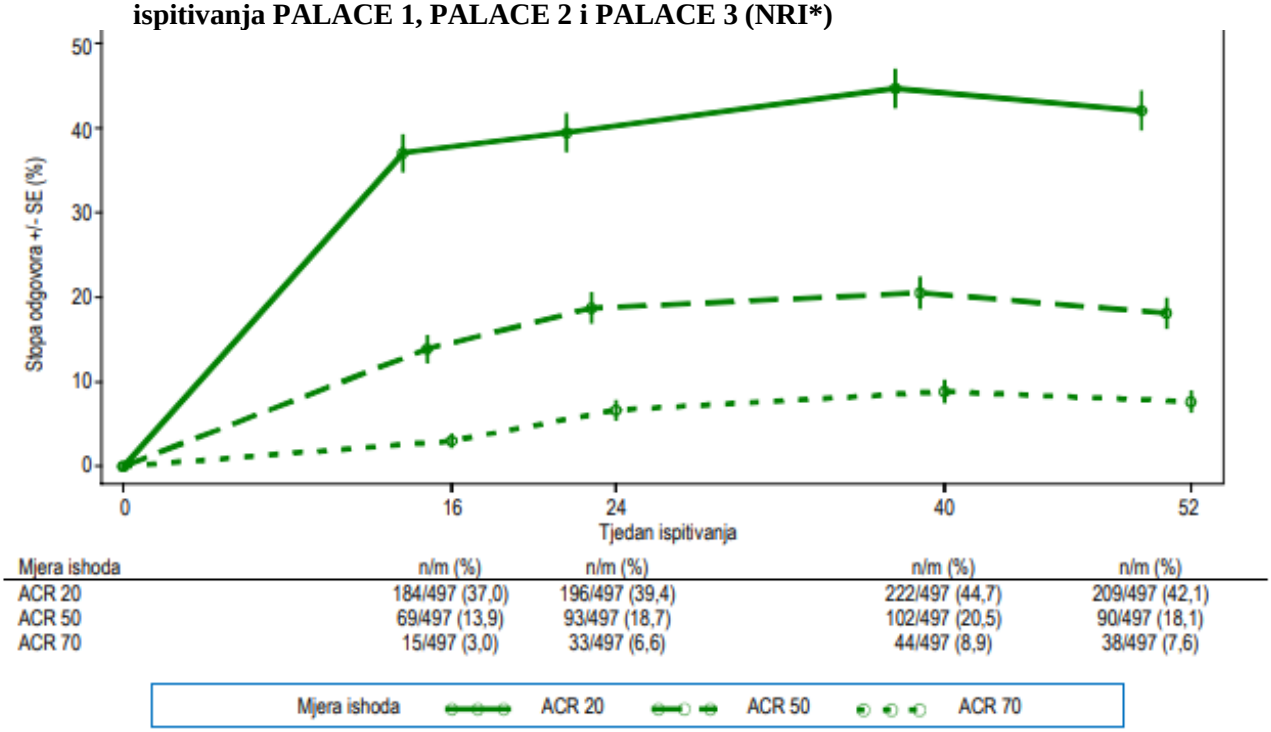
HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Tablica 4. Udio bolesnika s odgovorima ACR u ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te objedinjenim ispitivanjima u 16. tjednu

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		OBJEDINJENI PODACI	
N[a]	**Placebo +/- DMARD terapija N = 168**	**Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 168**	**Placebo +/- DMARD terapija N = 159**	**Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 162**	**Placebo +/- DMARD terapija N = 169**	**Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 167**	**Placebo +/- DMARD terapija N = 496**	**Apremilast 30 mg dvaput na dan +/- DMARD terapija N = 497**
ACR 20[a]								
16. tjedan	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
16. tjedan	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
16. tjedan	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 za apremilast naspram placeba
**p ≤ 0,001 za apremilast naspram placeba
[a] N je broj randomiziranih i liječenih bolesnika

Slika 1. Udio bolesnika koji su postigli odgovore ACR 20/50/70 do 52. tjedna u analizi objedinjenih ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Imputacija bolesnika bez odgovora. Ispitanici koji su prekinuli liječenje prije vremenske točke procjene i oni za koje nije bilo dovoljno podataka da se definitivno odredi status njihovog odgovora u toj vremenskoj točki, ubrojeni su među ispitanike bez odgovora,

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Od 497 bolesnika koji su na početku ispitivanja randomizirani na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 375 (75%) bolesnika bilo je još uvijek na toj terapiji u 52. tjednu. U tih bolesnika, odgovori ACR 20/50/70 u 52. tjednu bili su 57%, 25% odnosno 11%. Od 497 bolesnika koji su na početku ispitivanja randomizirani na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 375 (75%) bolesnika uključeno je u dugoročne produžetke ispitivanja, a od njih je 221 bolesnik (59%) bio na toj terapiji još i u 260. tjednu. Odgovori ACR održali su se u dugoročnim otvorenim produžecima ispitivanja do 5 godina.

Odgovori opaženi u skupini liječenoj apremilastom bili su slični u bolesnika koji jesu i onih koji nisu istodobno primali DMARD lijekove, uključujući metotreksat. Bolesnici prethodno liječeni DMARD ili biološkim lijekovima koji su primali apremilast, postigli su veći odgovor ACR 20 u 16. tjednu nego bolesnici koji su primali placebo.

Slični odgovori prema kriterijima ACR opaženi su u bolesnika s različitim podtipovima psorijatičnog artritisa, uključujući distalne interfalangealne zglobove. Broj bolesnika s podtipovima mutilirajućim artritisom i predominantnim spondilitisom bio je premali da bi omogućio jasnu procjenu.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, poboljšanja na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) u 28 zglobova na temelju razine C-reaktivnog proteina (CRP) te poboljšanja u udjelu bolesnika koji su postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za procjenu odgovora u psorijatičnom artritisu (PsARC) bila su veća u skupini koja je primala apremilast u usporedbi s placebom u 16. tjednu (nominalna p-vrijednost $p \leq 0,0004$ odnosno $p \leq 0,0017$). Ta poboljšanja održala su se do 24. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, rezultat DAS28 (CRP) i odgovor PsARC održali su se do 52. tjedna.

U 16. i 24. tjednu, u bolesnika liječenih apremilastom opažena su poboljšanja u parametrima periferne aktivnosti karakterističnim za psorijatični artritis (npr. broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i entezitis) i u manifestacijama psorijaze na koži. Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom na koju su randomizirani na početku ispitivanja, ova poboljšanja održala su se do 52. tjedna.

U otvorenim nastavcima ispitivanja, klinički odgovori za te iste parametre periferne aktivnosti te kožne manifestacije psorijaze održali su se do 5 godina liječenja.

Fizičko funkcioniranje i kvaliteta života povezana sa zdravljem

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3 te u objedinjenim ispitivanjima, u 16. tjednu bolesnici liječeni apremilastom pokazali su statistički značajno poboljšanje fizičkog funkcioniranja, procijenjeno kao promjena pokazatelja invalidnosti u Upitniku za procjenu zdravlja (HAQ-DI) u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s onima koji su primali placebo. Poboljšanje rezultata HAQ-DI održalo se u 24. tjednu.

Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja randomizirani na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan, promjena rezultata HAQ-DI u 52. tjednu u odnosu na početni rezultat iznosila je -0,333 u skupini koja je primala apremilast od 30 mg dvaput na dan u analizi objedinjenih podataka otvorene faze ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3.

U ispitivanjima PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3, u 16. i 24. tjednu pokazala su se značajna poboljšanja u bolesnika liječenih apremilastom u usporedbi s onima liječenim placebom u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem, mjerenoj kao promjena u odnosu na početne vrijednosti u domeni tjelesnog funkcioniranja (PF) u kratkom upitniku o zdravstvenom stanju, 2. verzija (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36v2), i u rezultatima Funkcionalne procjene terapije kronične bolesti - umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue). Među bolesnicima koji su ostali na terapiji apremilastom, na koju su bili randomizirani na početku ispitivanja, poboljšanje fizičkog funkcioniranja i rezultata za FACIT-umor održalo se do 52. tjedna.

U otvorenim nastavcima ispitivanja, poboljšanje fizičkog funkcioniranja procijenjeno na temelju upitnika HAQ-DI i domene PF upitnika SF-36v2 te rezultata za FACIT-umor održalo se do 5 godina liječenja.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Psorijaza u odraslih
Sigurnost i djelotvornost apremilasta bile su procijenjene u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2), u koja je bilo uključeno ukupno 1257 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koja je zahvaćala ≥ 10% tjelesne površine (engl. *Body Surface Area*, BSA), s rezultatom za pokazatelje površine i stupnja težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12, statičkom općom procjenom liječnika (engl. *static Physician Global Assessment*, sPGA) ≥ 3 (umjereno ili teško) i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju.

Ta su ispitivanja imala sličan dizajn do 32. tjedna. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 na apremilast od 30 mg dvaput na dan ili placebo do 16. tjedna (placebom kontrolirana faza), a od 16. do 32. tjedna svi su bolesnici primali apremilast od 30 mg dvaput na dan (faza održavanja). Za vrijeme faze obustave randomiziranog liječenja (od 32. do 52. tjedna), bolesnici koji su najprije bili randomizirani na apremilast i koji su u rezultatu PASI imali smanjenje od najmanje 75% (PASI-75) (ESTEEM 1) ili smanjenje od 50% u rezultatu PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) bili su ponovno randomizirani u 32. tjednu na placebo ili apremilast od 30 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su prema toj ponovnoj randomizaciji primali placebo, a koji su u usporedbi s početnim vrijednostima u 32. tjednu izgubili odgovor PASI-75 (ESTEEM 1) ili su izgubili 50%-tno poboljšanje u rezultatu PASI (ESTEEM 2), vraćeni su na terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan. Bolesnici koji nisu postigli naznačeni PASI odgovor do 32. tjedna ili koji su prvotno bili randomizirani na placebo, ostali su na apremilastu do 52. tjedna. Primjena topikalnih kortikosteroida male potentnosti na licu, pazušnim jamama i preponama, šampona na bazi katrana kamenog ugljena i/ili pripravaka za vlasište sa salicilnom kiselinom bila je dopuštena tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Nadalje, u 32. tjednu, ispitanicima koji nisu postigli odgovor PASI-75 u ispitivanju ESTEEM 1 ili odgovor PASI-50 u ESTEEM 2, bila je dopuštena primjena topikalnih terapija za psorijazu i/ili fototerapija uz terapiju apremilastom od 30 mg dvaput na dan.

Nakon 52 tjedna liječenja bolesnici su mogli nastaviti primati apremilast od 30 mg u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2 s ukupnim trajanjem liječenja do 5 godina (260 tjedana).

U oba ispitivanja primarni ishod bio je udio bolesnika koji su postigli PASI-75 u 16. tjednu. Glavni sekundarni ishod bio je udio bolesnika kojima je rezultat sPGA bio 'bez znakova psorijaze' (0) ili gotovo bez znakova (1) u 16. tjednu.

Srednja vrijednost početnog rezultata PASI bila je 19,07 (medijan 16,80), a udio bolesnika s početnim rezultatom sPGA od 3 (umjereno) i 4 (teško) iznosio je 70,0% odnosno 29,8%, uz srednju vrijednost za početnu zahvaćenost tjelesne površine od 25,19% (medijan 21,0%). Približno 30% svih bolesnika prethodno je primilo fototerapiju, a 54% bolesnika prethodno je primilo konvencionalnu sistemsku i/ili biološku terapiju za liječenje psorijaze (uključujući neuspjela liječenja), s tim da je 37% prethodno primalo konvencionalnu sistemsku terapiju, a 30% biološku terapiju. Približno jedna trećina bolesnika nije prethodno primala fototerapiju, konvencionalnu sistemsku ili biološku terapiju. Ukupno 18% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

Udio bolesnika koji su postigli odgovore PASI-50, -75 i -90 te rezultat sPGA 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1) prikazani su ispod u tablici 5. Liječenje apremilastom rezultiralo je značajnim poboljšanjem umjerene do teške plak psorijaze, kako je pokazao udio bolesnika s odgovorom PASI-75 u 16. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo. U 16. tjednu pokazalo se također kliničko poboljšanje mjereno kao rezultat sPGA, PASI-50 i PASI-90. Osim toga, apremilast je pokazao dobrobit liječenja u mnogim manifestacijama psorijaze uključujući pruritus, bolest noktiju, zahvaćenost vlasišta i mjere kvalitete života.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Tablica 5. Klinički odgovor u 16. tjednu u ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2 (FAS[a] LOCF[b])

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	**30 mg dvaput na dan APR***	**Placebo**	**30 mg dvaput na dan APR***
N	282	562	137	274
PASI[c] 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA[d] bez znakova ili gotovo bez znakova, 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)
Postotak promjene u BSA[e] (%) srednja vrijednost ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Promjena u pruritusu VAS[f] (mm), srednja vrijednost ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ±35,46
Promjena u DLQI[g], srednja vrijednost ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Promjena u SF-36 MCS [h], srednja vrijednost ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ±10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 za apremilast naspram placeba, osim za ESTEEM 2 PASI 90 i promjenu u SF-36 MCS gdje je p = 0,0042 odnosno p = 0,0078.
[a] FAS = svi ispitanici za analizu
[b] LOCF = prijenos zadnjeg opažanja
[c] PASI = pokazatelj površine i stupnja težine psorijaze
[d] sPGA = statička opća liječnička procjena
[e] BSA = površina tijela
[f] VAS = vizualna analogna ljestvica; 0 = nema svrbeža, 100 = najjači svrbež
[g] DLQI = dermatološki indeks kvalitete života; 0 = bez utjecaja, 30 = osobito jak utjecaj
[h] SF-36 MCS = kratki upitnik o zdravstvenom stanju od 36 čestica kao dio ispitivanja medicinskih ishoda liječenja, mentalno zdravlje

Klinička dobrobit apremilasta dokazana je u više podskupina definiranih prema početnim demografskim podacima i kliničkim karakteristikama bolesti prije liječenja (uključujući trajanje psorijaze i bolesnike s psorijatičnim artritisom u anamnezi). Klinička dobrobit apremilasta dokazana je i bez obzira na prethodnu upotrebu lijekova protiv psorijaze i odgovor na prethodna liječenja psorijaze. Slične stope odgovora opažene su za sve raspone tjelesne težine.

Odgovor na apremilast bio je brz, sa značajno većim poboljšanjima znakova i simptoma psorijaze, uključujući PASI, nelagodu/bol kože i pruritus, u usporedbi s onima koji su primali placebo do 2. tjedna. Općenito, PASI odgovori su postignuti do 16. tjedna i održali su se do 32. tjedna.

U oba ispitivanja, srednja vrijednost postotka poboljšanja u rezultatu PASI u odnosu na početnu vrijednost ostala je stabilna tijekom faze obustave randomiziranog liječenja u bolesnika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 6).

Tablica 6. Postojanost učinka među ispitanicima randomiziranim na APR 30 dvaput na dan u 0. tjednu koji su ponovno randomizirani na APR 30 dvaput na dan od 32. do 52. tjedna

	Vremenska točka procjene	**ESTEEM 1**	**ESTEEM 2**
		Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-75 u 32. tjednu	**Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-50 u 32. tjednu**
Postotak promjene u rezultatu PASI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SD[a]	16. tjedan	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. tjedan	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. tjedan	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

	Vremenska točka procjene	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-75 u 32. tjednu	**Bolesnici koji su postigli rezultat PASI-50 u 32. tjednu**
Promjena u DLQI od početnih vrijednosti,	16. tjedan	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. tjedan	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
srednja vrijednost (%) ± SD[a]	52. tjedan	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Udio ispitanika s rezultatom psorijaze vlasišta	16. tjedan	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. tjedan	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
(ScPGA) 0 ili 1 prema općoj procjeni liječnika, n/N (%)[b]	52. tjedan	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

[a] Uključuje bolesnike koji su ponovno randomizirani na APR 30 dvaput na dan u 32. tjednu, s tim da je u ispitivanom tjednu procijenjena vrijednost prije i poslije početka liječenja.
[b] N se odnosi na ispitanike s umjerenom ili većom psorijazom vlasišta na početku koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na APR 30 dvaput na dan. Ispitanici za koje nije bilo podataka smatrali su se ispitanicima bez odgovora.

U ispitivanju ESTEEM 1, približno 61% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-75, koji su u fazi obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 11,7% imalo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka odgovora PASI-75 među bolesnicima koji su bili ponovno randomizirani na placebo iznosio je 5,1 tjedan.

U ispitivanju ESTEEM 2, približno 80,3% bolesnika ponovno randomiziranih na apremilast u 32. tjednu imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Od bolesnika s odgovorom najmanje PASI-50, koji su u 32. tjednu ponovno randomizirani na placebo, 24,2% imalo je odgovor PASI-50 u 52. tjednu. Medijan vremena do gubitka poboljšanja u rezultatu PASI od 50% iz 32. tjedna iznosio je 12,4 tjedna.

Nakon obustave randomiziranog liječenja u 32. tjednu, približno 70% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 1 i 65,6% bolesnika u ispitivanju ESTEEM 2 vratilo se na odgovore PASI-75 (ESTEEM 1) ili PASI-50 (ESTEEM 2) poslije ponovnog uvođenja terapije apremilastom. Zbog ustroja ispitivanja, trajanje ponovnog liječenja je bilo varijabilno i u rasponu od 2,6 do 22,1 tjedna.

U ispitivanju ESTEEM 1, bolesnicima randomiziranim na apremilast na početku ispitivanja koji nisu postigli odgovor PASI-75 u 32. tjednu bile su dopuštene primjena istodobne topikalne terapije i/ili UVB fototerapija između 32. i 52. tjedna. Od tih bolesnika 12% postiglo je odgovor PASI-75 u 52. tjednu uz liječenje apremilastom i topikalnom terapijom i/ili fototerapijom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ustanovljena su u 16. tjednu značajna poboljšanja (smanjenja) psorijaze noktiju mjerena kao srednja vrijednost postotka promjene pokazatelja stupnja težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) u odnosu na početnu vrijednost ($p < 0,0001$ odnosno $p = 0,0052$). Daljnja poboljšanja u psorijazi noktiju opažena su u 32. tjednu u bolesnika kontinuirano liječenih apremilastom.

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u psorijazi vlasišta koja je bila najmanje umjerene težine (≥ 3), mjereno kao udio bolesnika s psorijazom vlasišta koji su prema Općoj procjeni liječnika (ScPGA) u 16. tjednu postigli rezultat 'bez znakova' (0) ili 'gotovo bez znakova' (1), opažena su u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo ($p < 0,0001$ u oba ispitivanja). Poboljšanja su se obično održala u ispitanika koji su od 32. do 52. tjedna ponovno randomizirani na apremilast (tablica 6).

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2, značajna poboljšanja u kvaliteti života mjerenoj prema dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) i rezultatima SF-36v2MCS, pokazala su se u bolesnika koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo (tablica 5). Poboljšanja u DLQI održala su se do 52. tjedna u ispitanika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 6). Osim toga, u ispitivanju ESTEEM 1 značajno poboljšanje u rezultatu Upitnika o radnoj ograničenosti (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) postigli su bolesnici koji su primali apremilast u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Od 832 bolesnika prvotno randomizirana na apremilast od 30 mg dvaput na dan, 443 (53%) bolesnika uključena su u otvorene nastavke ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2, a od njih je 115 (26%) primalo terapiju još i u 260. tjednu. U bolesnika koji su nastavili primati apremilast u otvorenim nastavcima ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2, poboljšanja u rezultatu PASI, zahvaćenoj površini tijela, svrbežu, zahvaćenosti noktiju i mjerama kvalitete života obično su se održala do 5 godina.

Dugoročna sigurnost primjene apremilasta od 30 mg dvaput na dan u bolesnika s psorijatičnim artritisom i psorijazom procjenjivana je tijekom ukupnog trajanja liječenja od 5 godina. Iskustvo s apremilastom u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja većinom je bilo slično onom u ispitivanjima od 52 tjedna.

Psorijaza u djece
Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (SPROUT) provedeno je u 245 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 17 godina (uključivo) s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Uključeni ispitanici imali su rezultat sPGA ≥ 3 (umjerena ili teška bolest), zahvaćenost tjelesne površine ≥ 10% i rezultat PASI ≥ 12, sa psorijazom koja nije odgovarajuće kontrolirana topikalnom terapijom ili nije bila prikladna za topikalnu terapiju.

Ispitanici su bili randomizirani 2:1 za primanje apremilasta (n = 163) ili placeba (n = 82) tijekom 16 tjedana. Ispitanici s početnom tjelesnom težinom od 20 kg do < 50 kg primili su apremilast od 20 mg dvaput na dan ili placebo dvaput na dan, a ispitanici s početnom tjelesnom težinom od ≥ 50 kg primili su apremilast od 30 mg dvaput na dan ili placebo dvaput na dan. U 16. tjednu skupina koja je primala placebo prebačena je na primanje apremilasta (doza se temeljila na početnoj tjelesnoj težini), a skupina koja je primala apremilast nastavila je primati taj lijek (u skladu s izvornim doziranjem) do 52. tjedna. Ispitanicima je bilo dopušteno upotrebljavati topikalne kortikosteroide male potentnosti ili blage topikalne kortikosteroide na licu, pazušnim jamama i preponama te nemedicinske hidratantne kreme za kožu samo za lezije na tijelu.

Primarna mjera ishoda bila je udio ispitanika koji su postigli odgovor sPGA (definira se kao rezultat „bez znakova“ [0] ili „gotovo bez znakova“ [1] sa smanjenjem od najmanje 2 boda od početne vrijednosti) u 16. tjednu. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je udio ispitanika koji su postigli odgovor PASI-75 (smanjenje rezultata PASI od najmanje 75% u odnosu na početnu vrijednost) u 16. tjednu. Ostale mjere ishoda u 16. tjednu uključivale su udjele ispitanika koji su postigli odgovor PASI-50 (smanjenje rezultata PASI od najmanje 50% u odnosu na početnu vrijednost), odgovor PASI-90 (smanjenje rezultata PASI od najmanje 90% u odnosu na početnu vrijednost) i odgovor prema dermatološkom indeksu kvalitete života u djece (engl. Children’s Dermatology Life Quality Indeks, CDLQI) (ukupni rezultat CDLQI od 0 ili 1) te postotnu promjenu zahvaćene površine tijela u odnosu na početnu vrijednost, promjenu rezultata PASI u odnosu na početnu vrijednost i promjenu ukupnog rezultata CDLQI u odnosu na početnu vrijednost.

Uključeni ispitanici bili su u dobi od 6 do 17 godina s medijanom dobi od 13 godina; 41,2% ispitanika bilo je u dobi od 6 do 11 godina, a 58,8% ispitanika bilo je u dobi od 12 do 17 godina. Srednja početna vrijednost zahvaćenosti površine tijela bila je 31,5% (medijan 26,0%), srednja početna vrijednost rezultata PASI bila je 19,8 (medijan 17,2), a udio ispitanika s rezultatom sPGA 3 (umjereno) i 4 (teško) na početku ispitivanja bio je 75,5% odnosno 24,5%. Od uključenih ispitanika, njih 82,9% nije primilo prethodnu konvencionalnu sistemsku terapiju, 82,4% nije primilo prethodnu fototerapiju i 94,3% nije prethodno primilo biološke lijekove.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu u pedijatrijskih ispitanika s umjerenom do teškom plak psorijazom (ITT populacija)

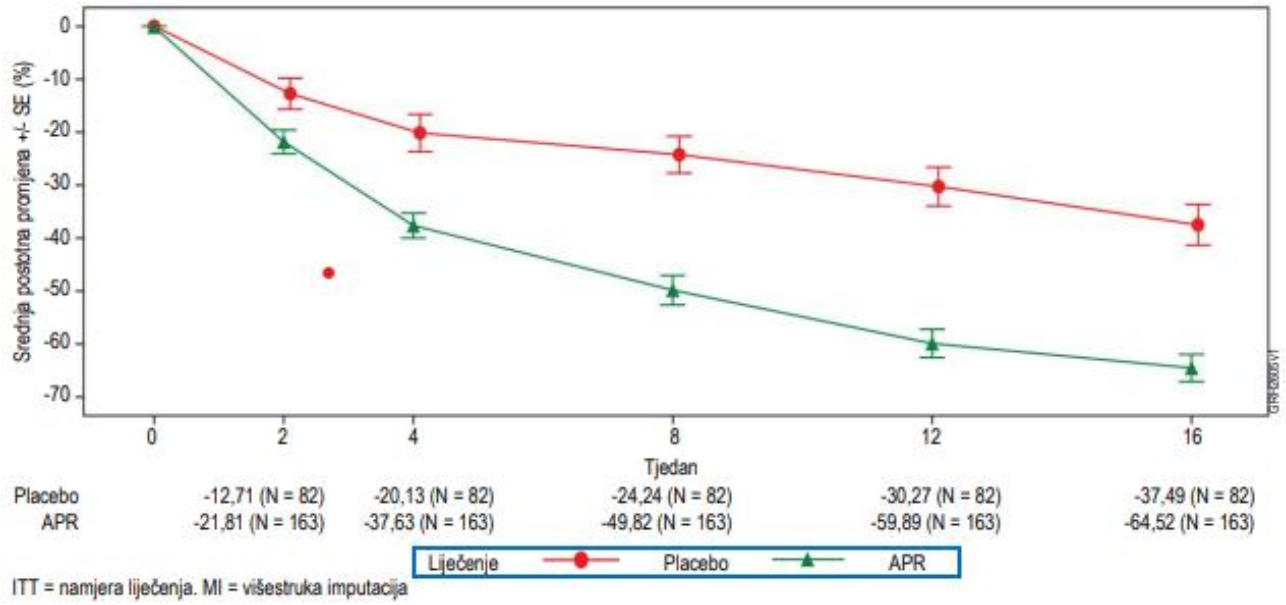
	SPROUT	
Mjera ishoda[a]	**Placebo**	**Apremilast**
Broj randomiziranih bolesnika	**N = 82**	**N = 163**
sPGA odgovor[b]	11,5%	33,1%
PASI-75 odgovor[b]	16,1%	45,4%
PASI-50 odgovor[b]	32,1%	70,5%
PASI-90 odgovor[b]	4,9%	25,2%
Postotna promjena zahvaćene površine tijela u odnosu na početnu vrijednost[c]	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Promjena rezultata CDLQI u odnosu na početnu vrijednost[c, d]	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Broj ispitanika s početnim rezultatom CDLQI ≥ 2	**N=76**	**N=148**
CDLQI odgovor[b]	31,3%	35,4%

BSA = površina tijela; CDLQI = dermatološki indeks kvalitete života u djece; ITT (engl. intent to treat) = namjera liječenja;
PASI = pokazatelj površine i stupnja težine psorijaze; sPGA = statička opća procjena liječnika;
[a] Apremilast od 20 ili 30 mg dvaput na dan u odnosu na placebo u 16. tjednu; p-vrijednost < 0,0001 za odgovor sPGA i odgovor PASI-75, nominalna p-vrijednost < 0,01 za sve druge mjere ishoda osim odgovora CDLQI (nominalna p-vrijednost 0,5616)
[b] Udio ispitanika koji su postigli odgovor
[c] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata +/- standardna pogreška
[d] 0 = najbolji rezultat, 30 = najgori rezultat

Na slici 2 prikazana je srednja vrijednost postotne promjene ukupnog rezultata PASI u odnosu na početnu vrijednost u ispitanika liječenih apremilastom i ispitanika liječenih placebom tijekom placebom kontrolirane faze.

Slika 2. Postotna promjena ukupnog rezultata PASI u odnosu na početnu vrijednost do 16. tjedna (ITT populacija; MI)

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO



Među bolesnicima izvorno randomiziranima za primanje apremilasta, odgovor sPGA, odgovor PASI-75 i druge mjere ishoda postignute u 16. tjednu zadržane su do 52. tjedna.

Behçetova bolest

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procjenjivane su u multicentričnom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (RELIEF) u odraslih bolesnika s aktivnom Behçetovom bolešću (BD) s oralnim ulkusima. Oralni ulkusi kod navedenih bolesnika prethodno su liječeni najmanje jednim nebiološkim lijekom za Behçetovu bolest i bili su kandidati za sistemsku terapiju. Istodobna terapija za Behçetovu bolest nije bila dopuštena. Populacija koja se ispitivala ispunjavala je kriterije Međunarodnog odbora za ispitivanja (engl. *International Study Group*, ISG) za Behçetovu bolest s anamnezom kožnih lezija (98,6 %), ulceracija genitalija (90,3 %), mišićno-koštanih manifestacija (72,5 %), očnih manifestacija (17,4 %), manifestacija na središnjem živčanom sustavu (9,7 %), gastrointestinalnih manifestacija (9,2 %), epididimitisa (2,4 %) i vaskularne zahvaćenosti (1,4 %). Bolesnici s teškim oblikom Behçetove bolesti (BD), definirani kao oni kod kojih su aktivno zahvaćeni glavni organi (npr. meningoencefalitis ili aneurizma plućne arterije) bili su isključeni.

Ukupno 207 bolesnika s Behçetovom bolešću bilo je randomizirano u omjeru 1:1 da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno (n = 104) ili placebo (n = 103) tijekom 12 tjedana (placebom kontrolirana faza), a od 12. do 64. tjedna svi su bolesnici primali apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno (faza aktivnog liječenja). Bolesnici su bili u dobi od 19 do 72 godine s prosjekom dobi od 40 godina. Srednje trajanje Behçetove bolesti iznosilo je 6,84 godine. Svi su bolesnici imali anamnezu rekurentnih oralnih ulkusa s najmanje 2 oralna ulkusa prilikom probira i randomizacije: srednji početni broj ulkusa iznosio je 4,2 u skupini liječenoj apremilastom te 3,9 u skupini koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda bila je površina ispod krivulje (AUC) za broj oralnih ulkusa od početne vrijednosti do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda uključivale su druge mjere oralnih ulkusa: analogno-vizualnu ljestvicu (VAS) za bol u ustima, udio bolesnika bez ulkusa (potpun odgovor), vrijeme do pojave povlačenja oralnih ulkusa i udio bolesnika koji su postigli povlačenje oralnih ulkusa do 6. tjedna te bolesnika koji su bili bez oralnih ulkusa prilikom svakog posjeta tijekom najmanje šest dodatnih tjedana za vrijeme 12-tjedne faze placebom kontroliranog liječenja. Druge mjere ishoda uključivale su rezultat za aktivnosti Behçetove bolesti (engl, *Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), rezultat upitnika o trenutačnoj aktivnosti Behçetove bolesti (engl, *BD Current Activity Form*, BDCAF), uključujući indeks trenutačne aktivnosti Behçetove bolesti (engl. *BD Current Activity Index*, BDCAI), bolesnikov dojam o aktivnosti bolesti, opći dojam kliničkog liječnika o aktivnosti bolesti i upitnik o kvaliteti života za Behçetovu bolest (engl. *BD Quality of Life Questionnaire*, BD QoL).

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Mjerenje oralnih ulkusa

U usporedbi s placebom primjena apremilasta u dozi od 30 mg dvaput dnevno dovela je do značajnog poboljšanja stanja oralnih ulkusa što je pokazao AUC za broj oralnih ulkusa od početne vrijednosti do 12. tjedna ($p < 0,0001$).

Značajna poboljšanja u drugim mjerama za oralne ulkuse pokazana su u 12. tjednu.

Tablica 8. Klinički odgovor oralnih ulkusa u 12. tjednu u ispitivanju RELIEF (ITT populacija)

Mjera ishoda[a]	**Placebo N = 103**	**Apremilast 30 mg dvaput dnevno N = 104**
AUC[b] za broj oralnih ulkusa od početne vrijednosti do 12. tjedna (MI)	LS srednja vrijednost 222,14	LS srednja vrijednost 129,54
Promjena u bolovima zbog oralnih ulkusa u odnosu na početnu vrijednost izmjerena s pomoću VAS[c] u 12. tjednu (MMRM)	LS srednja vrijednost -18,7	LS srednja vrijednost -42,7
Udio bolesnika kod kojih su se oralni ulkusi povukli (bili su bez oralnih ulkusa) do 6. tjedna i koji su bili bez oralnih ulkusa prilikom svakog posjeta tijekom najmanje 6 dodatnih tjedana za vrijeme 12-tjedne faze placebom kontroliranog liječenja	4,9 %	29,8 %
Medijan vremena (u tjednima) do povlačenja oralnih ulkusa tijekom faze placebom kontroliranog liječenja	8,1 tjedan	2,1 tjedan
Udio ispitanika s potpunim odgovorom oralnih ulkusa u 12. tjednu (NRI)	22,3 %	52,9 %
Udio ispitanika s djelomičnim odgovorom oralnih ulkusa[d] u 12. tjednu (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = namjera liječenja; LS mean = srednja vrijednost dobivena metodom - najmanjih kvadrata; MI = višestruka imputacija; MMRM = model mješovitih efekata za ponovljene mjere; NRI = imputacija bolesnika bez odgovora

[a] p-vrijednost < 0,0001 za sve skupine s apremilastom u odnosu na placebo

[b] AUC = površina ispod krivulje.

[c] VAS = vizualno-analogna ljestvica; 0 = bez bola, 100 = najgori mogući bol.

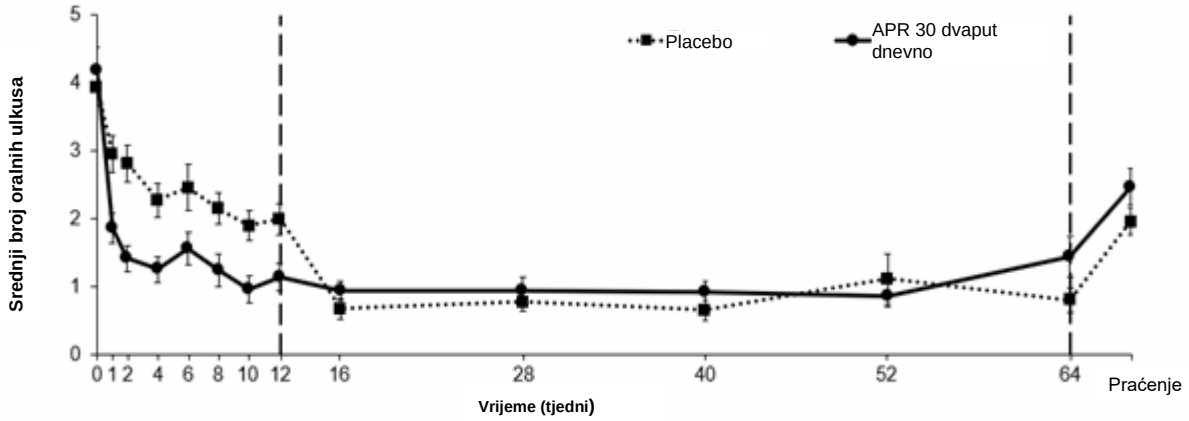
[d] Djelomični odgovor oralnih ulkusa = broj oralnih ulkusa smanjen za ≥ 50 % u odnosu na početnu točku (eksploratorna analiza); nominalna p-vrijednost – < 0,0001

Od 104 bolesnika prvobitno randomizirana da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno, 75 bolesnika (približno 72 %) nastavilo je liječenje ovim lijekom do 64. tjedna. U skupini liječenoj apremilastom u dozi od 30 mg dvaput dnevno zabilježeno je značajno smanjenje srednje vrijednosti broja oralnih ulkusa ($p \leq 0,0015$) i bolova izazvanih oralnim ulkusima ($p \leq 0,0035$) u usporedbi s placebo skupinom, prilikom svakog posjeta, najranije od 1. tjedna, do 12. tjedna. Među bolesnicima koji su neprekidno liječeni apremilastom i nisu napustili ispitivanje poboljšanje stanja oralnih ulkusa i smanjenje bolova izazvanih oralnim ulkusima održani su do 64. tjedna (slike 3. i 4.).

Među bolesnicima koji su prvobitno randomizirani da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno koji nisu napustili ispitivanje, udio bolesnika s potpunim i djelomičnim odgovorom oralnih ulkusa održan je do 64. tjedna (53,3 % odnosno 76,0 %).

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

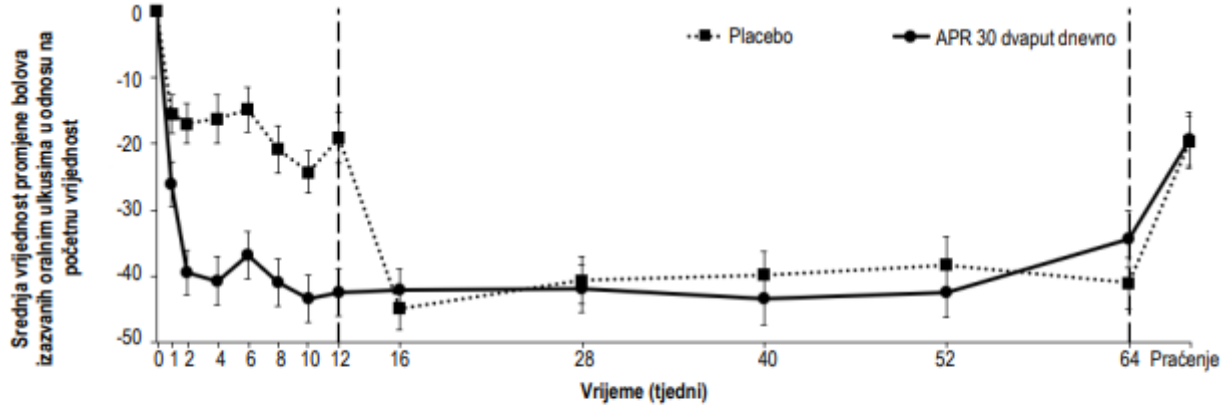
Slika 3. Srednja vrijednost broja oralnih ulkusa po vremenskim točkama do 64. tjedna (ITT populacija; DAO)



Tjedni	0.	1.	2.	4.	6.	8.	10.	12.	16.	28.	40.	52.	64.	Praćenje
Placebo, n (srednja vrijednost)	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 dvaput dnevno n (srednja vrijednost)	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 = namjera liječenja; DAO = empirijski podaci.
APR 30 dvaput dnevno = apremilast 30 mg dvaput dnevno.
Napomena: Placebo ili APR 30 mg dvaput dnevno označava terapijsku skupinu u koju su bolesnici randomizirani. Bolesnici u skupini koja je primala placebo prešli su u 12. tjednu u skupinu liječenu s APR 30 dvaput dnevno.
Vremenska točka praćenja bila je četiri tjedna nakon što su bolesnici završili 64. tjedan ili četiri tjedna nakon prekida liječenja prije 64. tjedna.

Slika 4. Srednja vrijednost promjene bolova izazvanih oralnim ulkusima na vizualno-analognoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost, po vremenskim točkama do 64. tjedna (ITT populacija; DAO)



Tjedni	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Praćenje
Placebo, n (srednja vrijednost)	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 dvaput dnevno, n (srednja vrijednost)	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 dvaput dnevno = apremilast 30 mg dvaput dnevno; ITT = namjera liječenja; DAO = empirijski podaci
Napomena: Placebo ili APR 30 mg dvaput dnevno označava terapijsku skupinu u koju su bolesnici randomizirani. Bolesnici u skupini koja je primala placebo prešli su u 12. tjednu u skupinu liječenu s APR 30 dvaput dnevno u 12. tjednu.
Vremenska točka praćenja bila je četiri tjedna nakon što su bolesnici završili 64. tjedan ili četiri tjedna nakon prekida liječenja prije 64. tjedna.

<u>Poboljšanja u ukupnoj aktivnosti Behçetove bolesti</u>

U usporedbi s placebom apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno doveo je do značajnog smanjenja ukupne aktivnosti bolesti, što je dokazano srednjom vrijednosti promjene u 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost za BSAS ($p < 0,0001$) i BDCAF (BDCAI, bolesnikov dojam o aktivnosti bolesti, opći dojam

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

kliničkog liječnika o aktivnosti bolesti; p-vrijednosti ≤ 0,0335 za sve tri komponente).

Među bolesnicima koji su prvobitno randomizirani da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno i koji su ostali u ispitivanju, poboljšanja (srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost) BSAS-a i BDCAF-a održana su u 64. tjednu.

Poboljšanja kvalitete života

U usporedbi s placebom apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno doveo je do značajnog poboljšanja kvalitete života (QoL) u 12. tjednu, što je pokazao upitnik o kvaliteti života za Behçetovu bolest (p = 0,0003).

Među bolesnicima koji su prvobitno randomizirani da primaju apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno, poboljšanje kvalitete života s Behçetovom bolešću održano je u 64. tjednu.

Pedijatrijski bolesnici
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja apremilasta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s Behçetovom bolesti i psorijatičnim artritisom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apremilast se dobro apsorbira i nakon peroralne primjene apsolutna bioraspoloživost mu je približno 73%, a vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) postiže za medijan vremena (t_{max}) od približno 2,5 sati. Farmakokinetika apremilasta je linearna, s porastom sistemske izloženosti proporcionalnim dozi u rasponu od 10 do 100 mg na dan. Akumulacija je minimalna kada se apremilast primjenjuje jedanput na dan, a kada se primjenjivao dvaput na dan, iznosila je približno 53% u zdravih ispitanika i 68% u bolesnika s psorijazom. Istodobna primjena s hranom ne mijenja bioraspoloživost, stoga se apremilast može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Vezanje apremilasta na proteine u ljudskoj plazmi približno je 68%. Srednji prividni volumen distribucije (Vd) iznosi 87 l, što pokazuje ekstravaskularnu distribuciju.

Biotransformacija

Apremilast se opsežno metabolizira putevima sa i bez posredovanja enzima CYP, uključujući oksidaciju, hidrolizu i konjugaciju, što upućuje na to da nije vjerojatno da će inhibicija jednog puta klirensa prouzročiti izrazitu interakciju lijekova. Oksidacijski metabolizam apremilasta prvenstveno je posredovan CYP3A4, uz manje doprinose od strane CYP1A2 i CYP2A6. Nakon peroralne primjene apremilast je glavna cirkulirajuća komponenta. Apremilast se opsežno metabolizira, s tim da se od primijenjenog osnovnog spoja samo 3% nađe u mokraći, a 7% u stolici. Glavni cirkulirajući neaktivni metabolit je glukunoridni konjugat *O*-demetiliranog apremilasta (M12). Dosljedno činjenici da je apremilast supstrat CYP3A4, izloženost apremilastu smanjuje se kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4.

In vitro, apremilast nije inhibitor niti induktor enzima citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da će apremilast primijenjen istodobno sa supstratima enzima CYP utjecati na klirens i izloženost djelatnim tvarima koje metaboliziraju enzimi CYP.

In vitro, apremilast je supstrat i slabi inhibitor P-glikoproteina (IC_{50} > 50 μM), međutim, ne očekuje se da će doći do klinički važnih interakcija lijekova posredovanih putem P-gp-a.

In vitro, apremilast ima mali do nikakav inhibitorni učinak (IC_{50} > 10 μM) na prijenosnik organskih aniona

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

(engl. *Organic Anion Transporter*, OAT) 1 i OAT3, prijenosnik organskih kationa (engl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 i OATP1B3 ili na protein otpornosti raka dojke na lijekove (BCRP) i nije supstrat tih prijenosnika. Dakle, nisu vjerojatne klinički važne interakcije lijekova kada se apremilast primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika.

Eliminacija

Klirens apremilasta u plazmi u prosjeku je oko 10 l/h u zdravih ispitanika, s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 9 sati. Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog apremilasta, oko 58% radioaktivnosti nađe se u mokraći i oko 39% u stolici, s oko 3% radioaktivne doze pronađene u obliku apremilasta u mokraći i oko 7% u stolici.

Stariji bolesnici

Apremilast je ispitivan u mladih i starijih zdravih ispitanika. Izloženost apremilastu viša je oko 13% u AUC-u i oko 6% u vrijednosti C_{max} u ispitanika starije dobi (od 65 do 85 godina) nego u mladih ispitanika (od 18 do 55 godina). Za ispitanike starije od 75 godina farmakokinetički podaci dobiveni u kliničkim ispitivanjima su ograničeni. U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetička svojstva apremilasta procijenjena su u kliničkom ispitivanju u ispitanika u dobi od 6 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom pri preporučenom režimu doziranja za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 5.1). Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje da je izloženost apremilastu u stanju dinamičke ravnoteže (AUC i Cmax) u pedijatrijskih bolesnika koji primaju dozu prema režimu za pedijatrijske bolesnike (20 mg ili 30 mg dvaput na dan na temelju tjelesne težine) bila slična izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 30 mg dvaput na dan.

Oštećenje funkcije bubrega

U farmakokinetici apremilasta nema značajne razlike između odraslih ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i podudarnih zdravih ispitanika (N = 8 u svakoj od tih skupina). Rezultati potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U 8 odraslih ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojima je primijenjena jedna doza od 30 mg apremilasta, vrijednost AUC-a apremilasta povećala se za približno 89%, a C_{max} za 42%.

Dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 30 ml/min/1,73 m^2 ili CLcr < 30 ml/min). U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan za djecu tjelesne težine od najmanje 50 kg, a na 20 mg jedanput na dan za djecu tjelesne težine od 20 kg do manje od 50 kg (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na farmakokinetiku apremilasta i njegova glavnog metabolita M12 ne utječe umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermatološku iritaciju ili fototoksičnost.

Plodnost i rani embrionalni razvoj

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanju plodnosti mužjaka miševa, apremilast u peroralnim dozama od 1, 10, 20 i 50 mg/kg na dan nije prouzročio učinke na plodnost mužjaka; razina doze bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) na plodnost mužjaka bila je veća od 50 mg/kg na dan (3 puta veća od kliničke izloženosti).

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, produljenje ciklusa estrusa i dulje vrijeme do parenja opaženo je pri dozi od 20 mg/kg na dan i višoj; unatoč tome, svi su se miševi parili i stope skotnosti nisu se promijenile. Razina pri kojoj nije opažen učinak (NOEL) na plodnost ženki bila je 10 mg/kg na dan (1,0 puta veća od kliničke izloženosti).

Embriofetalni razvoj

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženke miša i embriofetalne razvojne toksičnosti pri peroralnim dozama od 10, 20, 40 i 80 mg/kg na dan, apsolutne i/ili relativne težine srca majki povećale su se pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Veći broj ranih resorpcija i smanjeni broj osifikacija tarzalnih kostiju opaženi su pri dozama od 20, 40 i 80 mg/kg na dan. Smanjene fetalne težine i zakašnjela osifikacija supraokcipitalne kosti lubanje opaženi su pri dozama od 40 i 80 mg/kg na dan. Maternalni i razvojni NOEL u miševa bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veće od kliničke izloženosti).

U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u majmuna, peroralne doze od 20, 50, 200 i 1000 mg/kg na dan rezultirale su povećanjem prenatalnog gubitka (pobačaji) povezanim s dozom i to pri dozama od 50 mg/kg na dan i višim; učinak povezan s ispitivanim lijekom nije opažen u prenatalnom gubitku pri dozama od 20 mg/kg na dan (1,4 puta veća od kliničke izloženosti).

Prenatalni i postnatalni razvoj

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, apremilast je peroralno primijenjen skotnim ženkama miša u dozama od 10, 80 i 300 mg/kg na dan od 6. dana gestacije do 20. dana laktacije. Smanjenja u težini majke i dobivanje na težini te jedna smrt povezana s teškim okotom mladunčadi bile su opažene pri dozi od 300 mg/kg na dan. Tjelesni znakovi maternalne toksičnosti povezani s okoćivanjem mladunčadi također su opaženi u jedne ženke miša pri svakoj dozi od 80 i 300 mg/kg na dan. Povećana perinatalna i postnatalna smrtnost mladunčadi te smanjena težina mladunčadi u prvom tjednu laktacije opaženi su pri dozi ≥ 80 mg/kg na dan (≥ 4,0 puta većoj od kliničke izloženosti). Nije bilo učinaka povezanih s apremilastom na trajanje trudnoće, na broj skotnih ženki miševa na kraju gestacijskog razdoblja, na broj ženki miševa koje su okotile leglo ili na neke druge razvojne učinke u mladunčadi nakon 7. postnatalnog dana. Vjerojatno je da su razvojni učinci opaženi u mladunčadi tijekom prvog tjedna postnatalnog razdoblja bili povezani s toksičnošću izazvanom apremilastom (smanjena težina mladunčadi i sposobnost preživljenja) i/ili nedostatkom maternalne skrbi (veća incidencija nepostojanja mlijeka u želucu mladunčadi). Svi razvojni učinci bili su opaženi u prvim tjednima postnatalnog razdoblja; tijekom preostalih razdoblja prije i poslije odvajanja od majke, uključujući spolno sazrijevanje, parametre ponašanja, parenja, plodnosti i maternice, nisu uočeni učinci povezani s apremilastom. NOEL u miševa za maternalnu toksičnost i F1 naraštaj bio je 10 mg/kg na dan (1,3 puta veći od kliničkog AUC-a).

Ispitivanja kancerogenosti

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora nisu dala dokaze za kancerogenost povezanu s terapijom apremilastom.

Ispitivanja genotoksičnosti

Apremilast nije genotoksičan. Apremilast nije izazvao mutacije u Amesovom testu ili kromosomske aberacije u kulturama ljudskih limfocita periferne krvi u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. Apremilast nije bio klastogen u *in vivo* testu mišjih mikronukleusa pri dozama do 2000 mg/kg na dan.

Ostala ispitivanja

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Nema dokaza za potencijalnu imunotoksičnost, dermalnu iritaciju ili fototoksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E572)

Film-ovojnica

hipromeloza (E464)
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)

Tablete od 10 mg
željezov oksid, crveni (E172)

Tablete od 20 mg
željezov oksid, žuti (E172)

Tablete od 30 mg
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Atrimil 10 mg, 20 mg i 30 mg filmom obložene tablete (pakiranje za započinjanje liječenja)
Blisteri od PVC/aluminijske folije koji sadrže 27 filmom obloženih tableta (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Atrimil 30 mg filmom obložene tablete
Blisteri od PVC/aluminijske folije koji sadrže 14 filmom obloženih tableta u pakiranjima od 56 tableta i 168 tableta.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Atrimil 10 mg, 20 mg i 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-244328514

Atrimil 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-216798111

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. listopada 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: /.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. veljače 2026.

HALMED
27 - 08 - 2026
ODOBRENO