

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Tivlemaq 10 mg filmom obložene tablete  
Tivlemaq 20 mg filmom obložene tablete  
Tivlemaq 30 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Tivlemaq 10 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg apremilasta.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 58 mg laktoze (u obliku hidrata).

#### Tivlemaq 20 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg apremilasta.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 116 mg laktoze (u obliku hidrata).

#### Tivlemaq 30 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 30 mg apremilasta.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 174 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### Tivlemaq 10 mg filmom obložene tablete

Svijetlo ružičaste ovalne filmom obložene tablete, bez ureza, s utisnutom oznakom „AM“ na jednoj strani i „10“ na drugoj strani, duljine oko 8 mm i širine 4 mm.

#### Tivlemaq 20 mg filmom obložene tablete

Svijetlo smeđe ovalne filmom obložene tablete, bez ureza, s utisnutom oznakom „AM“ na jednoj strani i „20“ na drugoj strani, duljine oko 10 mm i širine 5 mm.

#### Tivlemaq 30 mg filmom obložene tablete

Ružičaste ovalne filmom obložene tablete, bez ureza, s utisnutom oznakom „AM“ na jednoj strani i „30“ na drugoj strani, duljine oko 11 mm i širine 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Psorijatični artritis

Lijek Tivlemaq, 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 Tivlemaq, 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).

#### Behçetova bolest

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

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

#### Doziranje

Preporučena doza apremilasta je 30 mg peroralno dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati (ujutro i navečer), bez ograničenja u odnosu na hranu. Potrebna je početna titracija kao što je prikazano u tablici 1. Nakon početne titracije, ponovno titriranje nije potrebno.

Tablica 1. Raspored titracije doze

| 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         |

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

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml u minuti, procijenjeno Cockcroft- Gaultovom jednažbom), 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).

##### 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 u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Tivlemaq 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**

#### Proljevi, 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 nesаница i depresija. Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, uključujući samoubojstvo, zabilježeni su u bolesnika sa 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 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, dozu lijeka Tivlemaq potrebno je smanjiti na 30 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Pothranjeni bolesnici

Bolesnicima koji su pothranjeni 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.

#### Sadržaj laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju 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 trenutno 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

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 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 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 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. 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 2).

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

**Tablica 2. 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 <sup>a</sup> |
|  | Često                              | bronhitis                                    |
|  |                                    | nazofaringitis*                              |
| Poremećaji imunološkog sustava                       | Manje često                        | preosjetljivost                              |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | Često                              | oslabljen apetit*                            |
| Psihijatrijski poremećaji                            | Često                              | nesanica<br>depresija                        |
|  | Manje često                        | suicidalne ideje i ponašanje                 |
| Poremećaji živčanog sustava                          | Vrlo često                         | glavobolja <sup>*,a</sup>                    |
|  | Često                              | migrena <sup>*</sup>                         |
|  |                                    | tenzijska glavobolja*                        |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja       | Često                              | kašalj                                       |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Vrlo često                         | proljev*                                     |
|  |                                    | mučnina*                                     |
|  | Često                              | povraćanje*                                  |
|  |                                    | dispepsija                                   |
|  |                                    | česta pražnjenja crijeva                     |
|  |                                    | bol u gornjem dijelu abdomena*               |
| Manje često  | gastroezofagealna refluksna bolest |  |
|  | 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

<sup>a</sup> 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 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 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.

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

### Posebne populacije

#### Stariji bolesnici

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeno je da stariji bolesnici u dobi  $\geq 65$  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 artritismom, 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 artritismom, psorijazom ili Behçetovom bolesti i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

### 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 traži se 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 nuspojave 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 adenzin monofosfat (cAMP) i fosfodiesteraza dominantna u upalnim stanicama. Inhibicija PDE4 povećava unutarstanične razine cAMP-a, što zauzvrat, modulacijom ekspresije citokina TNF- $\alpha$ , 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 artritismom, apremilast je značajno modulirao ali nije potpuno inhibirao razine plazmatskih proteina IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 i TNF- $\alpha$ . 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 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- $\alpha$  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, placebo kontrolirana ispitivanja (ispitivanja PALACE 1, PALACE 2 i PALACE 3) sličnog dizajna u odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom ( $\geq 3$  otečena zglobova i  $\geq 3$  bolna zglobova) unatoč prethodnom liječenju malomolekulskim ili biološkim DMARD lijekovima. Ukupno 1493 bolesnika randomizirano je i liječeno ili placebo 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,  $\leq 25$  mg tjedno, 54,5%), sulfasalazin (SSZ,  $\leq 2$  g na dan, 9,0%) i leflunomid (LEF,  $\leq 20$  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 placebo 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 3. 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).

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

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

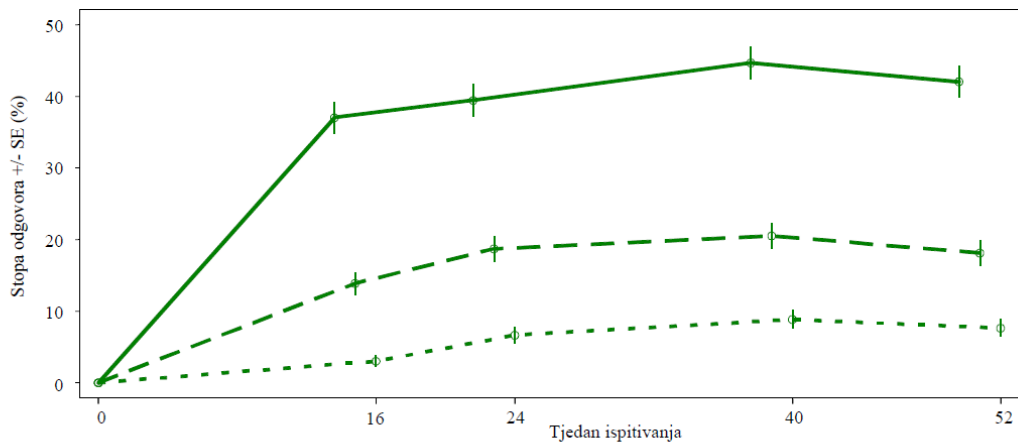
\* ≤ 0,01 za apremilast naspram placeba

\*\* ≤ 0,001 za apremilast naspram placebo

<sup>a</sup>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\*)**





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

Ishod — ACR 20 — ACR 50 — ACR 70

\*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, ubrojani su među ispitanike bez odgovora.

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 artritismom 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.

#### Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost apremilasta bile su procijenjene u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo 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  $\geq 10\%$  tjelesne površine (engl. *Body Surface Area*, BSA), s rezultatom za pokazatelje površine i stupnja težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI)  $\geq 12$ , statičkom općom procjenom liječnika (engl. *static Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (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 4. 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.

**Tablica 4. Klinički odgovor u 16. tjednu u ispitivanjima ESTEEM 1 i ESTEEM 2 (FASa LOCFb)**

|  | ESTEEM 1         |                          | ESTEEM 2         |                          |
|--|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
|  | Placebo          | 30 mg dvaput na dan APR* | Placebo          | 30 mg dvaput na dan APR* |
| <b>N</b>   | 282              | 562                      | 137              | 274                      |
| <b>PASIC 75, n (%)</b>   | 15 (5,3)         | 186 (33,1)               | 8 (5,8)          | 79 (28,8)                |
| <b>sPGAd bez znakova ili gotovo bez znakova, n (%)</b>         | 11 (3,9)         | 122 (21,7)               | 6 (4,4)          | 56 (20,4)                |
| <b>PASI 50, n (%)</b>  | 48 (17,0)        | 330 (58,7)               | 27 (19,7)        | 152 (55,5)               |
| <b>PASI 90, n (%)</b>  | 1 (0,4)          | 55 (9,8)                 | 2 (1,5)          | 24 (8,8)                 |
| <b>Postotak promjene u BSAe (%) srednja vrijednost ± SD</b>    | -6,9<br>± 38,95  | -47,8<br>± 38,48         | -6,1<br>± 47,57  | -48,4<br>± 40,78         |
| <b>Promjena u pruritusu VASf (mm), srednja vrijednost ± SD</b> | -7,3<br>± 27,08  | -31,5<br>± 32,43         | -12,2<br>± 30,94 | -33,5<br>± 35,46         |
| <b>Promjena u DLQIg, srednja vrijednost ± SD</b>               | -2,1<br>± 5,69   | -6,6<br>± 6,66           | -2,8<br>± 7,22   | -6,7<br>± 6,95           |
| <b>Promjena u SF-36 MCS h, srednja vrijednost ± SD</b>         | -1,02<br>± 9,161 | 2,39<br>± 9,504          | 0,00 ± 10,498    | 2,58<br>± 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.

<sup>a</sup> FAS = svi ispitanici za analizu

<sup>b</sup> LOCF = prijenos zadnjeg opažanja

<sup>c</sup> PASI = pokazatelj površine i stupnja težine psorijaze

<sup>d</sup> sPGA = statička opća liječnička procjena

<sup>e</sup> BSA = površina tijela

<sup>f</sup> VAS = vizualna analogna ljestvica; 0 = nema svrbeža, 100 = najjači svrbež

<sup>g</sup> DLQI = dermatološki indeks kvalitete života; 0 = bez utjecaja, 30 = osobito jak utjecaj

<sup>h</sup> 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 5).

**Tablica 5. 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 |
| <b>Postotak promjene u rezultatu PASI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SDa</b>                              | 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  |
| <b>Promjena u DLQI od početnih vrijednosti, srednja vrijednost (%) ± SDa</b>   | 16. tjedan               | -8,3 ± 6,26  | -7,8 ± 6,41  |
|  | 32. tjedan               | -8,9 ± 6,68  | -7,7 ± 5,92  |
|  | 52. tjedan               | -7,8 ± 5,75  | -7,5 ± 6,27  |
| <b>Udio ispitanika s rezultatom psorijaze vlasništva (ScPGA) 0 ili 1 prema općoj procjeni liječnika, n/N (%)<sup>b</sup></b> | 16. tjedan               | 40/48 (83,3)   | 21/37 (56,8)   |
|  | 32. tjedan               | 39/48 (81,3)   | 27/37 (73,0)   |
|  | 52. tjedan               | 35/48 (72,9)   | 20/37 (54,1)   |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> N se odnosi na ispitanike s umjerenom ili većom psorijazom vlasništva 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 ( $\geq 3$ ), 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 5).

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 4). Poboljšanja u DLQI održala su se do 52. tjedna u ispitanika koji su ponovno randomizirani na apremilast u 32. tjednu (tablica 5). 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, zahvaćenosti 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 artritismom 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.

### Behçetova bolest

Sigurnost i djelotvornost apremilasta procjenjivane su u multicentričnom, randomiziranom, placebo 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 ispivala 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 prosječkom 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).

### 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 6. Klinički odgovor oralnih ulkusa u 12. tjednu u ispitivanju RELIEF (ITT populacija)**

| Mjera ishoda <sup>a</sup>   | Placebo<br>N = 103           | Apremilast<br>30 mg dvaput dnevno<br>N = 104 |
|---|------------------------------|--|
| AUC <sup>b</sup> 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 VASc 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 <sup>d</sup> 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

<sup>a</sup> p-vrijednost < 0,0001 za sve skupine s apremilastom u odnosu na placebo

<sup>b</sup> AUC = površina ispod krivulje.

<sup>c</sup> VAS = vizualno-analoga ljestvica; 0 = bez bola, 100 = najgori mogući bol.

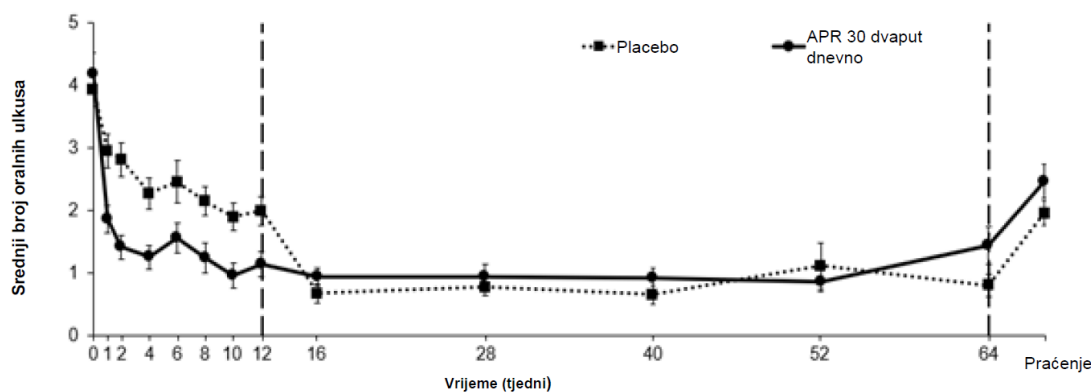
<sup>d</sup> Djelomični odgovor oralnih ulkusa = broj oralnih ulkusa smanjen za  $\geq 50$  % u odnosu na početnu točku (eksploratorna analiza); nominalna p-vrijednost – < 0,0001

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 2. i 3.).

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 %).

**Slika 2. 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) |

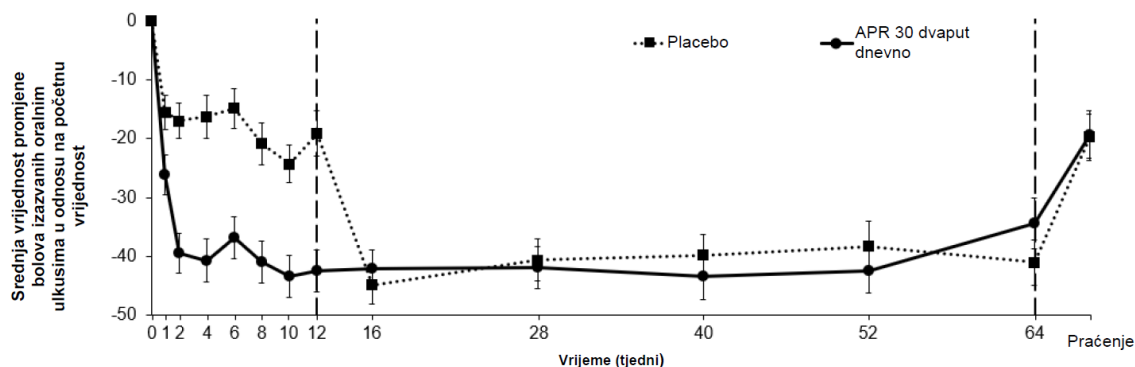
ITT = namjera liječenja; DAO = empirijski podaci.

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 3. 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.

## Poboljšanja u ukupnoj aktivnosti Behçetove bolesti

U usporedbi s placebo 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 kliničkog liječnika o aktivnosti bolesti;  $p$ -vrijednosti  $\leq 0,0335$  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 placebo 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.

## 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

Vežanje apremilasta na proteine u ljudskoj plazmi približno je 68%. Srednji prividni volumen distribucije ( $V_d$ ) 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 ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), međutim, ne očekuje se da će doći do klinički važnih interakcija lijekova posredovanih putem P-gp-a.

*In vitro*, apremilast ima mali do nikakav inhibitory učinak ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) na prijenosnik organskih aniona (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 mladim 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 mladim 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.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U farmakokinetici apremilasta nema značajne razlike između 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. Dozu apremilasta treba smanjiti na 30 mg jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili CLcr < 30 ml/min). U 8 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%.

#### 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

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 ženka 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  $\geq 80$  mg/kg na dan ( $\geq 4,0$  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

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 (E470b)

#### Ovojnica

Hipromeloza 2910 (E464)  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
željezov oksid, crveni (E172)

Tivlemaq 20 mg filmom obložene tablete sadrže također žuti željezov oksid (E172).

Tivlemaq 30 mg filmom obložene tablete sadrže također žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tivlemaq 10 mg, 20 mg i 30 mg filmom obložene tablete (pakiranje za početak liječenja)  
PVC/Al blisteri koji sadrže 27 filmom obloženih tableta (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

PVC/Al blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 27x1 filmom obloženu tabletu (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Tivlemaq 30 mg filmom obložene tablete  
PVC//Al blisteri koji sadrže 14 filmom obloženih tableta u pakiranjima od 56, 168 i 196 filmom obloženih tableta.

PVC//Al blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 14 filmom obloženih tableta u pakiranjima od 56x1, 168x1 i 196x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Tivlemaq 10 mg, 20 mg i 30 mg filmom obložene tablete : HR-H-310635631  
Tivlemaq 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-629196570

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

13. svibnja 2024. /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-