

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Otezla 10 mg Filmtabletten
Otezla 20 mg Filmtabletten
Otezla 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Apremilast.
Jede Filmtablette enthält 20 mg Apremilast.
Jede Filmtablette enthält 30 mg Apremilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 57 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede Filmtablette enthält 114 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Jede Filmtablette enthält 171 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rosafarbene, rautenförmige, 8 mm lange Filmtablette zu 10 mg mit der Prägung „APR“ auf der einen Seite und der Prägung „10“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Braune, rautenförmige, 10 mm lange Filmtablette zu 20 mg mit der Prägung „APR“ auf der einen Seite und der Prägung „20“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Beige, rautenförmige, 12 mm lange Filmtablette zu 30 mg mit der Prägung „APR“ auf der einen Seite und der Prägung „30“ auf der gegenüberliegenden Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Psoriasis-Arthritis
Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis
Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder

Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Otezla sollte von Spezialisten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis bzw. der Psoriasis-Arthritis eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Otezla beträgt 30 mg zweimal täglich, morgens und abends im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen, unabhängig von den Mahlzeiten. Ein initiales Titrationsschema ist wie in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt erforderlich. Nach initialer Titration ist keine erneute Titration erforderlich.

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, ist diese sobald wie möglich nachzuholen. Wenn es beinahe Zeit für die nächste Dosis ist, ist die vergessene Dosis auszulassen und die nächste Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen.

In zulassungsrelevanten Studien wurde die größte Verbesserung innerhalb der ersten 24 Behandlungswochen beobachtet. Ist bei einem Patienten nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar, sollte die Behandlung überdacht werden. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig beurteilt werden. Klinische Erfahrungen über 52 Wochen hinaus liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für diese Patientengruppe ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml pro Minute, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel) sollte die Dosis von Apremilast auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Für die initiale Dosistitration wird in dieser Patientengruppe empfohlen, Otezla nur mit dem in Tabelle 1 angegebenen Schema für morgens zu titrieren und die Abenddosen auszulassen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren

ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Otezla ist zum Einnehmen. Die Filmtabletten sind im Ganzen zu schlucken und können unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, -Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis von Otezla auf 30 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei zu Beginn der Behandlung untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Bei ungeklärtem und klinisch relevantem Gewichtsverlust sollte bei diesen Patienten eine ärztliche Abklärung erfolgen und das Absetzen der Behandlung erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung des starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Enzyminduktors Rifampicin kam es zu einer Abnahme der systemischen Apremilast-Exposition, die zu einem Wirksamkeitsverlust von Apremilast führen kann. Deshalb wird die Anwendung starker CYP3A4-Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) zusammen mit Apremilast nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Apremilast mit mehreren Dosen Rifampicin resultierte in einer Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Apremilast um etwa 72 % bzw. 43 %. Die Apremilast-Exposition nimmt bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) ab und kann zu einem geringeren klinischen Ansprechen führen.

In klinischen Studien wurde Apremilast zusammen mit topischer Therapie (darunter Kortikosteroide, Kohlentee-Shampoo und Salicylsäure-haltige Präparate zur Kopfhautbehandlung) und UVB-Phototherapie angewendet.

Zwischen Ketoconazol und Apremilast bestand keine klinisch bedeutsame Arznei-

Tabelle 1: Dosistitrationsschema

Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Ab Tag 6	
Morgens		Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends	Morgens	Abends
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

mittelwechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol angewendet werden.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis bestand zwischen Apremilast und Methotrexat keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit Methotrexat angewendet werden.

Zwischen Apremilast und oralen Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol und Norgestimat enthalten, bestand keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung. Apremilast kann zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bevor mit der Behandlung begonnen werden kann, ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um während der Behandlung eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Apremilast bei Schwangeren vor.

Apremilast ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Zu den Auswirkungen von Apremilast auf die Trächtigkeit gehörten embryofetale Verluste bei Mäusen und Affen sowie vermindertes fetales Gewicht und verzögerte Ossifikation bei Mäusen bei höheren Dosen als der derzeit höchsten, beim Menschen empfohlenen Dosis. Bei einer Exposition, welche dem 1,3-Fachen der klinischen Exposition entsprach, wurden keine solchen Auswirkungen bei Tieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Apremilast wurde in der Milch laktierender Mäuse nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden, daher soll Apremilast während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Beim Menschen liegen keine Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien an Mäusen wurden bei männlichen Tieren beim 3-Fachen der klinischen Exposition und bei weiblichen Tieren beim 1-Fachen der klinischen Exposition keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. Präklinische Daten zur Fertilität siehe Abschnitt 5.3.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Apremilast hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Phase-III-Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

(GIT) einschließlich Diarrhoe (15,7 %) und Übelkeit (13,9 %). Diese GIT-Nebenwirkungen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt, wobei 0,3 % der Patienten mit Diarrhoe und 0,3 % der Patienten mit Übelkeit über starke Beschwerden berichteten. Diese Nebenwirkungen traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung auf und bildeten sich in der Regel innerhalb von 4 Wochen wieder zurück. Zu den weiteren am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gehörten Infektionen der oberen Atemwege (8,4 %), Kopfschmerz (7,9 %) und Spannungskopfschmerz (7,2 %). Insgesamt wurden die meisten Nebenwirkungen als leicht oder mäßig eingestuft.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den ersten 16 Wochen der Behandlung zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhoe (1,7 %) und Übelkeit (1,5 %). Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war gering und ließ nicht erkennen, dass ein bestimmtes Organsystem besonders betroffen gewesen wäre.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in klinischen Studien mit Apremilast gelegentlich beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, welche mit Apremilast behandelt wurden, sind unten nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit für alle Nebenwirkungen aufgeführt. Innerhalb

jeder SOC und Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden anhand von Daten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Apremilast ermittelt. Bei den angegebenen Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt es sich um die Häufigkeiten in den Apremilast-Armen der vier Phase-III-Studien bei PsA (n = 1945) bzw. der beiden Phase-III-Studien bei PSOR (n = 1184) (in Tabelle 2 ist die höchste Häufigkeit der beiden Datenbestände angegeben).

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Körpergewichtsverlust

Das Gewicht der Patienten wurde in den klinischen Studien routinemäßig kontrolliert. Der mittlere Gewichtsverlust bei den bis zu 52 Wochen mit Apremilast behandelten Patienten betrug 1,99 kg. Insgesamt 14,3 % der mit Apremilast behandelten Patienten hatten einen Gewichtsverlust zwischen 5 und 10 % bemerkt, während 5,7 % der mit Apremilast behandelten Patienten einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % beobachteten. Bei keinem dieser Patienten wurden infolge des Gewichtsverlustes manifeste klinische Folgen verzeichnet. Insgesamt 0,1 % der mit Apremilast behandelten

Tabelle 2. Zusammenfassung der Nebenwirkungen in den klinischen Phase-III-Studien bei Psoriasis-Arthritis (PsA) und/oder Psoriasis (PSOR)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis
		Infektion der oberen Atemwege
		Nasopharyngitis*
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Migräne*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Spannungskopfschmerz*
		Kopfschmerz*
		Husten
		Diarrhoe*
		Übelkeit*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Erbrechen*
		Dyspepsie
		Häufiger Stuhlgang
		Oberbauchschmerzen*
		Gastroösophageale Refluxkrankheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtsverlust

* Diese Nebenwirkungen wurden in mindestens einem Fall als schwerwiegend angegeben

Patienten setzten die Behandlung wegen der Nebenwirkung Gewichtsverlust ab.

Siehe zusätzlichen Warnhinweis in Abschnitt 4.4 für Patienten, die zu Beginn der Behandlung untergewichtig sind.

Depression

Während des placebokontrollierten Abschnitts der klinischen Phase-III-Studien zu PSOR berichteten 1,2 % (14/1184) der mit Apremilast behandelten im Vergleich zu 0,5 % (2/418) der mit Placebo behandelten Patienten über Depressionen. Keine dieser Depressionen wurde als schwerwiegend eingestuft oder führte zum Ausscheiden aus der Studie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den klinischen Studien wurden beim Sicherheitsprofil insgesamt keine Unterschiede zwischen älteren Patienten ab 65 Jahren und jüngeren erwachsenen Patienten unter 65 Jahren beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Sicherheit von Apremilast wurde bei PsA- bzw. PSOR-Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In den klinischen Studien zu PsA bzw. PSOR war das bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion beobachtete Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion. In den klinischen Studien wurde die Sicherheit von Apremilast bei PsA- bzw. PSOR-Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht evaluiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Apremilast wurde bei gesunden Probanden in einer maximalen Tagesgesamtdosis von 100 mg (eingenommen als 50 mg zweimal täglich) über 4,5 Tage untersucht, ohne dass sich ein Hinweis auf dosislimitierende Toxizitäten ergeben hat. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Wirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA32

Wirkmechanismus

Apremilast, ein oraler niedermolekularer Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor, wirkt intrazellulär durch Modulation eines Netzwerks pro- und antiinflammatorischer Mediatoren. PDE4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische und in Entzündungszellen dominante PDE. Durch PDE4-Hemmung werden die intrazellulären cAMP-Spiegel angehoben, wodurch es wiederum durch Modulation der Expression von TNF- α , IL-23, IL-17 und anderen inflammatorischen Zytokinen zur Downregulation der Entzündungsreaktion kommt. Zyklisches AMP moduliert ferner die Konzentrationen antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10. Es wird angenommen, dass diese pro- und antiinflammatorischen Mediatoren am Krankheitsgeschehen der Psoriasis-Arthritis und Psoriasis beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien an Patienten mit Psoriasis-Arthritis bewirkte Apremilast eine signifikante Modulation, jedoch keine vollständige Hemmung der Plasmaproteinspiegel von IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 und TNF- α . Nach 40-wöchiger Behandlung mit Apremilast kam es zu einer Abnahme der Plasmaproteinspiegel von IL-17 und IL-23 und einem Anstieg von IL-10. In klinischen Studien an Psoriasis-Patienten verminderte Apremilast die Epidermisdicke der von Läsionen befallenen Haut, die Infiltration durch Entzündungszellen und die Expression proinflammatorischer Gene, einschließlich derjenigen für induzierbare Stickoxid-Synthase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 und IL-8.

In Dosen bis zu 50 mg zweimal täglich führte Apremilast bei gesunden Probanden zu keiner Verlängerung des QT-Intervalls.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Psoriasis-Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast wurde in 3 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3) mit ähnlichem Design an erwachsenen Patienten mit aktiver PsA (≥ 3 geschwollene Gelenke und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke) trotz Vortherapie mit niedermolekularen oder biologischen DMARDs beurteilt. Insgesamt wurden 1493 Patienten randomisiert und entweder mit Placebo oder mit Apremilast 20 mg oder Apremilast 30 mg zweimal täglich oral behandelt.

Bei den Patienten in diesen Studien bestand die Diagnose PsA seit mindestens 6 Monaten. In der Studie PALACE 3 war zudem eine qualifizierende Psoriasis-Hautläsion (Mindestdurchmesser 2 cm) erforderlich. Apremilast wurde als Monotherapie (34,8 %) oder in Kombination mit stabilen Dosen niedermolekularer DMARDs (65,2 %) angewendet.

Dabei erhielten Patienten Apremilast in Kombination mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Methotrexat (MTX; ≤ 25 mg/Woche; 54,5 %), Sulfasalazin (SSZ; ≤ 2 g/Tag; 9,0 %) und Leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/Tag; 7,4 %). Eine Begleitbehandlung mit biologischen DMARDs, darunter auch TNF-Blocker, war nicht erlaubt. In die 3 Studien wurden Patienten mit allen PsA-Unterformen eingeschlossen, einschließlich symmetrische Polyarthrit (62,0 %), asymmetrische Oligoarthrit (26,9 %), Arthritis mit Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP) (6,2 %), Arthritis mutilans (2,7 %) und prädominante Spondylitis (2,1 %). Patienten mit vorbestehender Enthesiopathie (63 %) und vorbestehender Daktylitis (42 %) wurden in die Studien eingeschlossen. Eine Vortherapie nur mit niedermolekularen DMARDs wurde bei insgesamt 76,4 % der Patienten und eine Vortherapie mit biologischen DMARDs bei 22,4 % der Patienten angegeben, darunter 7,8 % mit Versagen einer biologischen DMARD-Vortherapie. Die mediane Dauer der PsA-Erkrankung betrug 5 Jahre.

Das Studiendesign sah vor, dass Patienten, die in ihren druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenken bis Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung aufwiesen, als sog. Nonresponder einzustufen waren. Placebo-Nonresponder wurden verblindet im Verhältnis 1:1 entweder auf Apremilast 20 mg zweimal täglich oder 30 mg zweimal täglich re-randomisiert. In Woche 24 wurden alle noch verbliebenen Placebo-Patienten entweder auf Apremilast 20 mg oder 30 mg zweimal täglich umgestellt.

Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil an Patienten, die bis Woche 16 ein American College of Rheumatology (ACR) 20-Ansprechen erreichten.

Die Behandlung mit Apremilast führte zu einer signifikanten Verbesserung der Anzeichen und Symptome der PsA, erhoben anhand der ACR20-Ansprechkriterien bis Woche 16 im Vergleich zu Placebo. Der prozentuale Anteil der Patienten mit ACR20-/ACR50-/ACR70-Ansprechen in den Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 sowie die gepoolten Daten für die Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 sind für Apremilast 30 mg zweimal täglich bis Woche 16 in Tabelle 3 auf Seite 4 dargestellt. Die ACR20-/ACR50-/ACR70-Ansprechraten wurden bis Woche 24 aufrechterhalten.

Bei den Patienten, die initial auf die Behandlung mit Apremilast 30 mg zweimal täglich randomisiert worden waren, wurden die ACR20-/ACR50-/ACR70-Ansprechraten bei gepoolter Auswertung der Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten (Abbildung 1 auf Seite 4).

Von den 497 initial auf Apremilast 30 mg zweimal täglich randomisierten Patienten erhielten 375 (75 %) Patienten in Woche 52 immer noch diese Behandlung. Bei diesen Patienten betrugen die ACR20-/ACR50-/ACR70-Ansprechraten bis Woche 52 57 %, 25 % bzw. 11 %.

Tabelle 3: Prozentualer Anteil der Patienten mit ACR-Ansprechen in den Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 sowie bei gepoolter Auswertung der Studien bis Woche 16

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		GEPOOLT	
	Placebo	Apremilast 30 mg zweimal täglich	Placebo	Apremilast 30 mg zweimal täglich	Placebo	Apremilast 30 mg zweimal täglich	Placebo	Apremilast 30 mg zweimal täglich
N ^a	+/- DMARDs N = 168	+/- DMARDs N = 168	+/- DMARDs N = 159	+/- DMARDs N = 162	+/- DMARDs N = 169	+/- DMARDs N = 167	+/- DMARDs N = 496	+/- DMARDs N = 497
ACR 20 ^a								
Woche 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Woche 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Woche 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

* p ≤ 0,01 für Apremilast vs. Placebo.

** p ≤ 0,001 für Apremilast vs. Placebo.

^a N ist die Anzahl randomisierter und behandelter Patienten.

Die in der mit Apremilast behandelten Gruppe beobachteten Ansprechraten waren bei Patienten mit bzw. ohne Begleittherapie mit DMARDs, einschließlich MTX, vergleichbar. Bei den mit DMARDs oder Biologika vortherapierten Patienten, die Apremilast erhielten, war das ACR20-Ansprechen bis Woche 16 im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten größer.

Ähnliche ACR-Ansprechraten wurden bei Patienten mit verschiedenen PsA-Unterformen, einschließlich Arthritis mit Befall der DIP, beobachtet. Die Anzahl der Patienten mit den Unterformen Arthritis mutilans und prädominante Spondylitis war zu gering, um eine aussagekräftige Bewertung zu erlauben.

In den Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 waren die Verbesserungen der Krankheitsaktivitätsskala („Disease Activity Scale“, DAS) 28 mit C-reaktivem Protein

(CRP) und der Anteil von Patienten, die ein modifiziertes PsA-Ansprechkriterium (PsARC) erreichten, bis Woche 16 in der Apremilast-Gruppe größer im Vergleich zu Placebo (nominaler p-Wert p ≤ 0,0004 bzw. p ≤ 0,0017). Diese Verbesserungen wurden bis Woche 24 aufrechterhalten. Bei den Patienten, welche diejenige Apremilast-Behandlung durchgehend erhielten, auf die sie zu Studienbeginn randomisiert worden waren, wurden der DAS28(CRP)-Score und das PsARC-Ansprechen bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Bis Woche 16 und 24 wurden bei den mit Apremilast behandelten Patienten Verbesserungen bei den für die Psoriasis-Arthritis charakteristischen Parametern der peripheren Krankheitsaktivität (z. B. Anzahl geschwollener Gelenke, Anzahl (druck) schmerzempfindlicher Gelenke, Daktylitis und Enthesitis) und den Hautmanifestationen der Psoriasis beobachtet. Bei den Pa-

tienten, welche diejenige Apremilast-Behandlung durchgehend erhielten, auf die sie zu Studienbeginn randomisiert worden waren, wurden diese Verbesserungen bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Körperliche Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mit Apremilast behandelten Patienten wiesen bis Woche 16 im Vergleich zu Placebo in PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 sowie bei der gepoolten Auswertung dieser Studien eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktion auf, erhoben anhand der Veränderung des „Disability Index“ aus dem Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustandes (HAQ-DI) gegenüber Baseline. Die Verbesserung der HAQ-DI-Scores wurde bis Woche 24 aufrechterhalten.

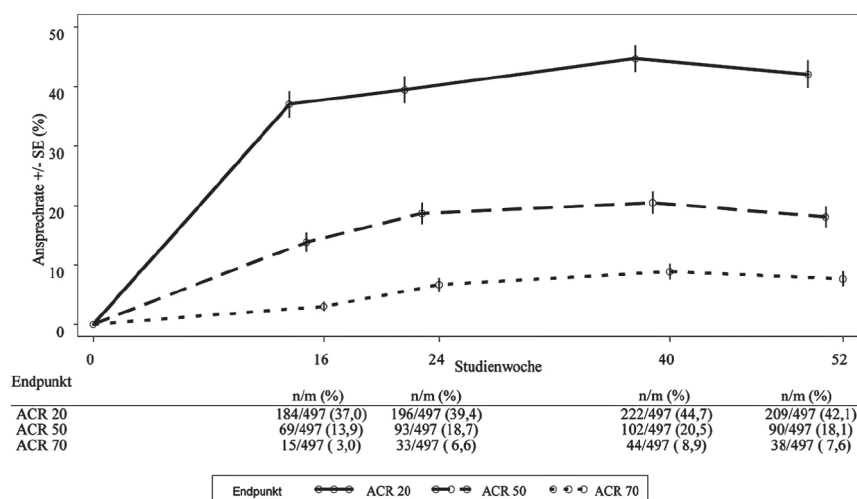
Bei den Patienten, die initial auf die Behandlung mit Apremilast 30 mg zweimal täglich randomisiert worden waren, lag die Veränderung des HAQ-DI-Score gegenüber Baseline in Woche 52 bei – 0,333 in der Gruppe Apremilast 30 mg zweimal täglich bei einer gepoolten Analyse der offenen Phase der Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3.

In den Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 wurden bei den mit Apremilast behandelten Patienten bis Woche 16 und 24 im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen, erfasst anhand der gegenüber Baseline erhobenen Veränderungen in der Domäne physische Funktion (PF) des Gesundheitsfragebogens „Short Form Health Survey“ Version 2 (SF-36v2) und im Score des Instruments Funktionelle Beurteilung der Therapie chronischer Erkrankung – Fatigue (FACIT-Fatigue). Bei den Patienten, welche diejenige Apremilast-Behandlung durchgehend erhielten, auf die sie initial zu Studienbeginn randomisiert worden waren, wurde die Verbesserung der physischen Funktion und des FACIT-Fatigue-Score bis einschließlich Woche 52 aufrechterhalten.

Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast wurde in zwei multizentrischen, ran-

Abbildung 1 Prozentualer Anteil von ACR20-/ACR50-/ACR70-Respondern bis einschließlich Woche 52 in der gepoolten Auswertung der Studien PALACE 1, PALACE 2 und PALACE 3 (NRI*)



* NRI: Nonresponder-Imputation. Studienteilnehmer, die vor dem jeweiligen Zeitpunkt bereits vorzeitig ausgeschieden waren, und Studienteilnehmer, für die zum jeweiligen Zeitpunkt nicht genügend Daten für eine eindeutige Bestimmung des Ansprechstatus vorlagen, werden als Nonresponder gezählt.

domisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Studien ESTEEM 1 und ESTEEM 2) beurteilt, in welche insgesamt 1257 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen wurden, bei denen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche (KOF) betroffen war, der Score des Index zur Beurteilung von Fläche und Schweregrad der Psoriasis („Psoriasis Area and Severity Index“, PASI) ≥ 12 und die Gesamtbeurteilung des Arztes („static Physician Global Assessment“, sPGA) ≥ 3 (mittelschwer oder schwer) war und die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen.

Diese Studien waren bis einschließlich Woche 32 ähnlich aufgebaut. In beiden Studien wurden die Patienten für eine 16-wöchige Behandlung im Verhältnis 2:1 auf Apremilast 30 mg zweimal täglich oder Placebo randomisiert (placebokontrollierte Phase) und von Woche 16 bis 32 erhielten alle Patienten Apremilast 30 mg zweimal täglich (Erhaltungphase). Während der randomisierten Therapie-Absetzphase (Woche 32 bis 52) wurden diejenigen Patienten, die ursprünglich auf Apremilast randomisiert worden waren und eine mindestens 75%ige Reduktion ihres PASI-Scores (PASI-75) (ESTEEM 1) bzw. eine mindestens 50%ige Reduktion ihres PASI-Scores (PASI-50) (ESTEEM 2) erreichten, in Woche 32 entweder auf Placebo oder auf Apremilast 30 mg zweimal täglich re-randomisiert. Patienten, die auf Placebo re-randomisiert wurden und die ihr PASI-75-Ansprechen (ESTEEM 1) bzw. 50 % ihrer PASI-Verbesserung bis Woche 32 gegenüber Baseline (ESTEEM 2) einbüßten, wurden erneut mit

Apremilast 30 mg zweimal täglich behandelt. Patienten, welche das vorgegebene PASI-Ansprechen bis Woche 32 nicht erreichten oder die initial auf Placebo randomisiert worden waren, erhielten weiterhin Apremilast bis Woche 52. Die Anwendung von niederpotenten topischen Kortikosteroiden im Gesicht, in den Achselhöhlen und in der Leistenbeuge sowie von Kohleteer-Shampoos und/oder Salicylsäure-haltigen Präparaten zur Kopfhautbehandlung war während der gesamten Studien zulässig. Darüber hinaus wurde Studienteilnehmern, die bis Woche 32 in ESTEEM 1 kein PASI-75-Ansprechen bzw. in ESTEEM 2 kein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, ab diesem Zeitpunkt gestattet, zusätzlich zur Behandlung mit Apremilast 30 mg zweimal täglich topische Psoriasis-Therapien und/oder eine Phototherapie anzuwenden.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien der prozentuale Anteil von Patienten, die bis Woche 16 ein PASI-75-Ansprechen erreichten. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der prozentuale Anteil von Patienten, die bis Woche 16 einen sPGA-Score von befallsfrei (0) oder nahezu befallsfrei (1) erreichten.

Bei Baseline betrug der mittlere PASI-Score 19,07 (Median 16,80) und der prozentuale Anteil von Patienten mit einem sPGA-Score von 3 (mittelschwer) und 4 (schwer) 70,0 % bzw. 29,8 %, wobei der mittlere KOF-Befall bei Baseline 25,19 % (Median 21,0 %) betrug. Etwa 30 % aller Patienten hatten zur Behandlung der Psoriasis bereits eine Phototherapie und 54 % eine konventionelle systemische und/oder biologische Vortherapie erhalten (darunter auch Therapiever-

sager), davon 37 % eine konventionelle systemische Vorbehandlung und 30 % eine Vortherapie mit Biologika. Etwa ein Drittel der Patienten war weder mit einer Phototherapie noch mit einer konventionellen systemischen oder biologischen Therapie vorbehandelt worden. Bei insgesamt 18 % der Patienten war eine Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte bekannt.

Die prozentualen Anteile von Patienten mit einem PASI-50-, PASI-75- und PASI-90-Ansprechen und einem sPGA-Score von befallsfrei (0) oder nahezu befallsfrei (1) sind in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt. Die Behandlung mit Apremilast bewirkte eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, erhoben anhand des prozentualen Anteils von Patienten mit einem PASI-75-Ansprechen bis Woche 16. Auch anhand des sPGA-Scores und der PASI-50- und PASI-90-Ansprecherraten konnten bis Woche 16 klinische Verbesserungen belegt werden. Außerdem wurde für Apremilast ein Therapienutzen bei verschiedenen Manifestationen der Psoriasis, einschließlich Pruritus, Nagelbefall, Kopfhautbefall, und in Bezug auf Parameter der Lebensqualität nachgewiesen.

Der klinische Nutzen von Apremilast wurde für verschiedene Subgruppen nachgewiesen, welche anhand von demographischen und klinischen Charakteristika der Erkrankung bei Baseline (einschließlich Psoriasis-Erkrankungsdauer und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte) definiert wurden. Der klinische Nutzen von Apremilast wurde zudem unabhängig von einer erhaltenen Psoriasis-Vortherapie und

Tabelle 4: Klinisches Ansprechen bis Woche 16 in den Studien ESTEEM 1 und ESTEEM 2 (FAS^a, LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg zweimal täglich APR [*]	Placebo	30 mg zweimal täglich APR [*]
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d „befallsfrei“ oder „nahezu befallsfrei“, 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)
Prozentuale Veränderung der befallenen KOF^e (%)	– 6,9	– 47,8	– 6,1	– 48,4
Mittelwert \pm SD	\pm 38,95	\pm 38,48	\pm 47,57	\pm 40,78
Veränderung des Pruritus-VAS-Werts^f (mm), Mittelwert \pm SD	– 7,3 \pm 27,08	– 31,5 \pm 32,43	– 12,2 \pm 30,94	– 33,5 \pm 35,46
Veränderung des DLQI^g, Mittelwert \pm SD	– 2,1 \pm 5,69	– 6,6 \pm 6,66	– 2,8 \pm 7,22	– 6,7 \pm 6,95
Veränderung des SF-36 MCS^h, Mittelwert \pm SD	– 1,02 \pm 9,161	2,39 \pm 9,504	0,00 \pm 10,498	2,58 \pm 10,129

* $p < 0,0001$ für alle Vergleiche Apremilast versus Placebo, außer für PASI-90 und Veränderung des SF-36 MCS in der Studie ESTEEM 2 – dort $p = 0,0042$ bzw. $p = 0,0078$.

^a FAS = Full Analysis Set (vollständiges Auswertungskollektiv)

^b LOCF = Last Observation Carried Forward (Fortschreiben des jeweils zuletzt erhobenen Werts)

^c PASI = Psoriasis Area and Severity Index (Index zur Beurteilung von Fläche und Schweregrad der Psoriasis)

^d sPGA = Static Physician Global Assessment (Gesamtbeurteilung des Arztes)

^e KOF = Körperoberfläche

^f VAS = visuelle Analogskala; 0 = bester Wert, 100 = schlechtester Wert

^g DLQI = Dermatology Life Quality Index (Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen); 0 = bester Wert, 30 = schlechtester Wert

^h SF-36 MCS = Gesundheitsfragebogen „Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey“, Summenscore für die psychische Gesundheit

Tabelle 5. Persistenz der Wirkung bei denjenigen Studienteilnehmern, die in Woche 0 auf APR 30 zweimal täglich randomisiert und in Woche 32 auf APR 30 zweimal täglich bis Woche 52 re-randomisiert wurden

	Zeitpunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patienten, die bis Woche 32 ein PASI-75-Ansprechen erreichten	Patienten, die bis Woche 32 ein PASI-50-Ansprechen erreichten
Prozentuale PASI-Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert (%) ± SD^a	Woche 16	– 77,7 ± 20,30	– 69,7 ± 24,23
	Woche 32	– 88 ± 8,30	– 76,7 ± 13,42
	Woche 52	– 80,5 ± 12,60	– 74,4 ± 18,91
DLQI-Veränderung gegenüber Baseline, Mittelwert ± SD^a	Woche 16	– 8,3 ± 6,26	– 7,8 ± 6,41
	Woche 32	– 8,9 ± 6,68	– 7,7 ± 5,92
	Woche 52	– 7,8 ± 5,75	– 7,5 ± 6,27
Prozentualer Anteil von Studienteilnehmern mit einer Gesamtbeurteilung des Arztes zur Psoriasis mit Kopfhautbefall (ScPGA) von 0 oder 1, n/N (%)^b	Woche 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Woche 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Woche 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Umfasst in Woche 32 auf APR 30 zweimal täglich re-randomisierte Studienteilnehmer mit einem Ausgangswert (Baseline) und einem Post-Baseline-Wert in der beurteilten Studienwoche.

^b N basiert auf Studienteilnehmern mit mäßig oder stärker ausgeprägtem Kopfhautbefall der Psoriasis bei Baseline, die in Woche 32 auf APR 30 zweimal täglich re-randomisiert wurden. Studienteilnehmer mit fehlenden Werten wurden als Nonresponder gezählt.

vom Ansprechen auf Psoriasis-Vorthera-pien nachgewiesen. Über alle nach dem Körpergewicht definierten Subgruppen hinweg wurden vergleichbare Ansprechraten beobachtet.

Das Ansprechen auf Apremilast setzte rasch ein, wobei bereits zu Woche 2 im Vergleich zu Placebo signifikant größere Verbesserungen der Anzeichen und Symptome der Psoriasis, einschließlich PASI, Hautbeschwerden/-schmerzen und Pruritus, verzeichnet wurden. Das PASI-Ansprechen wurde generell zu Woche 16 erreicht und bis Woche 32 aufrechterhalten.

In beiden Studien blieb die mittlere prozentuale PASI-Verbesserung gegenüber Baseline während der randomisierten Therapie-Absetzphase bei den in Woche 32 auf Apremilast re-randomisierten Patienten stabil (Tabelle 5).

In der Studie ESTEEM 1 wiesen etwa 61 % der in Woche 32 auf Apremilast re-randomisierten Patienten bis Woche 52 ein PASI-75-Ansprechen auf. Von den Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen, die in Woche 32 für die randomisierte Therapie-Absetzphase auf Placebo re-randomisiert wurden, waren 11,7 % bis Woche 52 PASI-75-Responder. Die mediane Zeit bis zum Verlust des PASI-75-Ansprechens betrug bei den auf Placebo re-randomisierten Patienten 5,1 Wochen.

In der Studie ESTEEM 2 wiesen etwa 80,3 % der in Woche 32 auf Apremilast re-randomisierten Patienten bis Woche 52 ein PASI-50-Ansprechen auf. Von den Patienten mit mindestens PASI-50-Ansprechen, die in Woche 32 auf Placebo re-randomisiert wurden, waren 24,2 % bis Woche 52 PASI-50-Responder. Die mediane Zeit bis zum Verlust von 50 % ihrer in Woche 32 verzeichneten PASI-Verbesserung betrug 12,4 Wochen.

Nach dem randomisierten Absetzen der Therapie in Woche 32 erreichten etwa 70 % der Patienten in der Studie ESTEEM 1 und 65,6 % der Patienten in der Studie ESTEEM 2 nach Wiederaufnahme der Be-

handlung mit Apremilast erneut ein PASI-75-Ansprechen (ESTEEM 1) bzw. ein PASI-50-Ansprechen (ESTEEM 2). Bedingt durch den Studienaufbau war die Dauer der erneuten Behandlung unterschiedlich und reichte von 2,6 bis zu 22,1 Wochen.

In der Studie ESTEEM 1 war es den zu Studienbeginn auf Apremilast randomisierten Patienten, die bis Woche 32 kein PASI-75-Ansprechen erreichten, erlaubt, zwischen Woche 32 und 52 gleichzeitig topische Therapien und/oder eine UVB-Phototherapie anzuwenden. Von diesen Patienten erreichten unter Apremilast und begleitender topischer Therapie und/oder Phototherapie bis Woche 52 12 % ein PASI-75-Ansprechen.

In den Studien ESTEEM 1 und ESTEEM 2 wurden bis Woche 16 bei den Patienten unter Apremilast im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten signifikante Verbesserungen (Rückgänge) der Nagelpsoriasis, erhoben anhand der mittleren prozentualen Veränderung des Nagelpsoriasis-Schweregradindex (NAPSI) gegenüber Baseline, beobachtet ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0052$). Weitere Verbesserungen der Nagelpsoriasis wurden bis Woche 32 bei Patienten beobachtet, die fortlaufend mit Apremilast behandelt wurden.

In den Studien ESTEEM 1 und ESTEEM 2 wurden bei den Patienten mit mindestens mäßiger Ausprägung des Psoriasis-Kopfhautbafalls (≥ 3) unter Apremilast im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten signifikante Verbesserungen beobachtet, erhoben anhand des prozentualen Anteils von Patienten, die bis Woche 16 eine Gesamtbeurteilung des Arztes zur Psoriasis mit Kopfhautbefall („Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment“, ScPGA) von befallsfrei (0) oder minimal (1) erreichten ($p < 0,0001$ für beide Studien). Die Verbesserungen wurden bei den in Woche 32 auf Otezla re-randomisierten Studienteilnehmern im Allgemeinen bis Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 5).

In den Studien ESTEEM 1 und ESTEEM 2 wurden bei den Patienten unter Apremilast im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten signifikante Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand des Dermatologischen Lebensqualitätsfragebogens (DLQI) und des SF-36v2MCS, nachgewiesen (Tabelle 4). Die DLQI-Verbesserungen wurden bei den in Woche 32 auf Apremilast re-randomisierten Studienteilnehmern bis Woche 52 aufrechterhalten (Tabelle 5). Außerdem wurde in der Studie ESTEEM 1 bei den Patienten unter Apremilast im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung im Fragebogen „Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) Index“ erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Apremilast wird mit einer absoluten oralen Bioverfügbarkeit von etwa 73 % gut resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) im Median nach etwa 2,5 Stunden (t_{max}) erreicht werden. Die Pharmakokinetik von Apremilast ist linear und zeigt einen dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition im Dosisbereich von 10 bis 100 mg täglich. Die Kumulation von Apremilast ist bei einmal täglicher Gabe minimal und beträgt bei zweimal täglicher Gabe bei gesunden Probanden etwa 53 % und bei Psoriasis-Patienten 68 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verändert die Bioverfügbarkeit nicht; daher kann Apremilast zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Apremilast beträgt beim Menschen etwa 68 %. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) beträgt 87 Liter, was auf eine extravasculäre Verteilung hindeutet.

Biotransformation

Apremilast wird sowohl über CYP-vermittelte als auch über CYP-unabhängige Stoffwechselwege umfassend metabolisiert, unter anderem durch Oxidation, Hydrolyse

und Konjugation; dies lässt darauf schließen, dass es bei Hemmung eines einzelnen Eliminationsweges wahrscheinlich zu keiner ausgeprägten Arzneimittelwechselwirkung kommt. Die oxidative Metabolisierung von Apremilast wird primär von CYP3A4 getragen, wobei in geringerem Maße auch CYP1A2 und CYP2A6 daran beteiligt sind. Nach oraler Gabe ist Apremilast die Hauptkomponente im Blutkreislauf. Apremilast wird umfassend metabolisiert: Lediglich 3 % bzw. 7 % der verabreichten Muttersubstanz werden im Urin bzw. in den Fäzes wiedergefunden. Der zirkulierende inaktive Hauptmetabolit ist das Glucuronidkonjugat von O-demethyliertem Apremilast (M12). Da es sich bei Apremilast um ein CYP3A4-Substrat handelt, ist die Apremilast-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, vermindert.

In vitro ist Apremilast weder ein Inhibitor noch ein Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Apremilast bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von CYP-Enzymen die Clearance von bzw. die Exposition gegenüber Arzneistoffen beeinflusst, welche durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

In vitro ist Apremilast ein Substrat und ein schwacher Inhibitor von P-Glykoprotein ($IC_{50} > 50 \mu M$); mit klinisch relevanten P-gp-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen ist jedoch nicht zu rechnen.

In vitro besitzt Apremilast eine nur geringfügige oder keine Hemmwirkung ($IC_{50} > 10 \mu M$) auf die organischen Anionentransporter (OAT) 1 und 3, den organischen Kationentransporter (OCT) 2, die organischen Anionen-Transport-Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3 oder das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und ist kein Substrat für diese Transporter. Daher sind klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich, wenn Apremilast zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die Substrate oder Inhibitoren dieser Transporter sind.

Elimination

Die Plasma-Clearance von Apremilast beträgt bei gesunden Probanden im Durchschnitt etwa 10 l/h, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 9 Stunden. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Apremilast werden etwa 58 % bzw. 39 % der Radioaktivität im Urin bzw. in den Fäzes wiedergefunden, wobei etwa 3 % bzw. 7 % der radioaktiven Dosis im Urin bzw. in den Fäzes als Apremilast wiedergefunden werden.

Ältere Patienten

Apremilast wurde bei jungen und älteren gesunden Probanden untersucht. Die Apremilast-Exposition bei älteren Probanden (65 bis 85 Jahre) ist bei der AUC etwa 13 % und bei der C_{max} etwa 6 % höher als bei jungen Probanden (18 bis 55 Jahre). Bei Probanden über 75 Jahren liegen aus klinischen Studien begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Einschränkung der Nierenfunktion

Zwischen Personen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion und entsprechenden nierengesunden Probanden (jeweils $N = 8$) besteht bei der Pharmakokinetik von Apremilast kein bedeutsamer Unterschied. Die Ergebnisse belegen, dass bei Patienten mit leichter und mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ($eGFR$ unter 30 ml/min/1,73 m² oder $CL_{cr} < 30$ ml/min) ist die Apremilast-Dosis auf 30 mg einmal täglich zu reduzieren. Bei 8 Personen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, denen eine Einzeldosis 30 mg Apremilast gegeben wurde, erhöhte sich die AUC und C_{max} von Apremilast um etwa 89 % bzw. 42 %.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Apremilast und seinem Hauptmetaboliten M12 wird durch eine mäßige oder schwere Einschränkung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es gibt keine Anhaltspunkte für ein immuntoxisches, hautreizendes oder phototoxisches Potential.

Fertilität und frühembryonale Entwicklung

In einer Fertilitätsstudie an männlichen Mäusen hatte Apremilast in oralen Dosierungen von 1, 10, 25 und 50 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität; die „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL)-Dosis für die männliche Fertilität war höher als 50 mg/kg/Tag (das 3-Fache der klinischen Exposition).

In einer Studie, in der mit oralen Dosierungen von 10, 20, 40 und 80 mg/kg/Tag die Toxizität in Bezug auf die Fertilität weiblicher Mäuse und die embryofetale Entwicklung untersucht wurde, wurden ab einer Dosis von 20 mg/kg/Tag eine Verlängerung der Östruszyklen und eine längere Zeit bis zur Paarung beobachtet; dennoch paarten sich alle Mäuse und die Trächtigkeitsraten waren unbeeinflusst. Die „No Observed Effect Level“ (NOEL)-Dosis für die weibliche Fertilität lag bei 10 mg/kg/Tag (dem 1,0-Fachen der klinischen Exposition).

Embryofetale Entwicklung

In einer Studie, in der mit oralen Dosierungen von 10, 20, 40 und 80 mg/kg/Tag die Toxizität in Bezug auf die Fertilität weiblicher Mäuse und die embryofetale Entwicklung untersucht wurde, waren die absoluten und/oder relativen Herzgewichte der Muttertiere bei Dosierungen von 20, 40 und 80 mg/kg/Tag erhöht. Vermehrte Frühresorptionen und eine verminderte Anzahl ossifizierter Fußwurzelknochen wurden bei 20, 40 und 80 mg/kg/Tag beobachtet. Verminderte Gewichte der Feten und eine verzögerte Ossifikation des Os supraoccipitale des Schädels wurden bei 40 und 80 mg/kg/Tag beobachtet. Die NOEL-Dosis für die Muttertiere und die embryofetale Entwick-

lung betrug bei der Maus 10 mg/kg/Tag (das 1,3-Fache der klinischen Exposition). In einer bei Affen mit oralen Dosierungen von 20, 50, 200 und 1000 mg/kg/Tag durchgeführten Studie zur embryofetalen Entwicklungstoxizität führten Dosierungen ab 50 mg/kg/Tag zu einem dosisabhängigen Anstieg pränataler Verluste (Aborte); kein auf das Prüfpräparat zurückzuführender Effekt im Hinblick auf pränatale Verluste wurde bei 20 mg/kg/Tag (dem 1,4-Fachen der klinischen Exposition) beobachtet.

Prä- und postnatale Entwicklung

In einer Prä- und Postnatalstudie wurde Apremilast trächtigen Mäusen in Dosierungen von 10, 80 und 300 mg/kg/Tag vom 6. Trächtigkeitstag (TT) bis zum 20. Tag der Laktationsperiode oral verabreicht. Abnahmen des Körpergewichts und verminderte Gewichtszunahme bei den Muttertieren sowie ein tödlicher Verlauf im Zusammenhang mit Wurfkomplikationen wurden bei 300 mg/kg/Tag beobachtet. Klinische Zeichen einer maternalen Toxizität im Zusammenhang mit dem Werfen der Jungen wurden auch bei jeweils einer Maus unter 80 und 300 mg/kg/Tag beobachtet. Eine erhöhte peri- und postnatale Letalität und verminderte Körpergewichte der Jungtiere in der ersten Woche der Laktation wurden bei Dosierungen ≥ 80 mg/kg/Tag (dem $\geq 4,0$ -Fachen der klinischen Exposition) beobachtet. Es fanden sich keine auf Apremilast zurückzuführenden Wirkungen auf die Trächtigkeitsdauer, die Anzahl trächtiger Mäuse am Ende der Gestationsperiode und die Anzahl der Mäuse mit einem Wurf sowie keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Jungtiere nach dem 7. postnatalen Tag. Die Auswirkungen auf die Entwicklung der Jungtiere, die in der ersten Woche der Postnatalperiode beobachtet wurden, standen wahrscheinlich im Zusammenhang mit der auf Apremilast zurückzuführenden Toxizität für die Jungtiere (vermindertes Gewicht und verminderte Überlebensfähigkeit der Jungen) und/oder mit einer mangelnden Versorgung der Jungen durch das Muttertier (erhöhte Inzidenz eines fehlenden Nachweises von Milch im Magen der Jungtiere). Alle Auswirkungen auf die Entwicklung wurden in der ersten Woche der Postnatalperiode beobachtet; keine auf Apremilast zurückzuführenden Effekte wurden in den weiteren Entwicklungsphasen vor und nach der Entwöhnung beobachtet, einschließlich der Parameter der sexuellen Reifung, des allgemeinen Verhaltens und des Paarungsverhaltens, der Fertilität und des Uterus. Die NOEL-Dosis betrug bei der Maus für die maternale Toxizität und die F1-Generation 10 mg/kg/Tag (das 1,3-Fache der klinischen AUC).

Untersuchungen zur Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien bei Mäusen und Ratten ergaben keinen Anhalt für eine auf die Behandlung mit Apremilast zurückzuführende Karzinogenität.

Untersuchungen zur Genotoxizität

Apremilast ist nicht genotoxisch. Mit und ohne metabolische Aktivierung induzierte Apremilast keine Mutationen im Ames-Test und keine Chromosomenaberrationen in kultivierten humanen Lymphozyten des peripheren Blutes. In einem in vivo an der

Maus durchgeführten Mikrokerntest war Apremilast in Dosierungen bis zu 2000 mg/kg/Tag nicht klastogen.

Sonstige Untersuchungen

Es gibt keine Anhaltspunkte für ein immun-toxisches, hautreizendes oder phototoxisches Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172).

Die Tabletten zu 20 mg enthalten außerdem Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172).

Die Tabletten zu 30 mg enthalten außerdem Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Starterpackung enthält 27 Filmtabletten (4 \times 10 mg, 4 \times 20 mg, 19 \times 30 mg).

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten, in Packungsgrößen zu 56 Tabletten (30 mg) und 168 Tabletten (30 mg).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/981/001
EU/1/14/981/002
EU/1/14/981/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15/01/2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt