

*Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo*

Apremilast Devatis

Composizione

Principi attivi

Apremilast

Sostanze ausiliarie

Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato (60 mg / 120 mg / 180 mg per compressa rivestita con film da 10 mg / 20 mg / 30 mg), croscarmellosa sodica (corrisponde a 0,27 mg / 0,54 mg / 0,81 mg per compressa rivestita con film 10 mg / 20 mg / 30 mg sodio), magnesio stearato.

Film di rivestimento: ipromellosa, biossido di titanio E171, macrogol 400, ossido di ferro rosso E172, ossido di ferro giallo E172, talco (solo nelle compresse rivestite con film da 30 mg) ossido di ferro nero E172 (solo nelle compresse rivestite con film da 30 mg).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Comprese rivestite con film da 10 mg, 20 mg e 30 mg.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Psoriasi

Apremilast Devatis è indicato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che sono intolleranti o che hanno una controindicazione ad altra terapia sistemica.

Artrite psoriasica

Apremilast Devatis in monoterapia o in associazione a medicinali antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che non hanno risposto, che sono risultati intolleranti o che hanno una controindicazione a una precedente terapia con DMARD.

Posologia/impiego

La dose raccomandata per i pazienti con psoriasi e artrite psoriasica è di 30 mg, assunta per via orale due volte al giorno, alla mattina e alla sera a distanza di circa 12 ore, secondo lo schema di titolazione iniziale riportato nella tabella seguente.

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Schema di titolazione della dose

Giorno 1		Giorno 2		Giorno 3		Giorno 4		Giorno 5		Giorno 6 e successivi	
Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera
10 mg	Nessuna dose	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Psoriasi, artrite psoriasica

Negli studi rilevanti per l'omologazione, il miglioramento massimo è stato osservato entro le prime 24 settimane di trattamento. Se un paziente non mostra un beneficio terapeutico dopo 24 settimane, il trattamento dovrà essere riconsiderato.

A parte i DMARD non biologici, nell'artrite psoriasica non sono state studiate le terapie combinate con altre terapie sistemiche né l'associazione con PUVA.

La terapia combinata con farmaci biologici non è stata studiata e non è raccomandata a causa del rischio teorico di accumulo degli effetti indesiderati.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Apremilast Devatis devono essere ingerite intere e possono essere assunte con o senza cibo. Le compresse non devono essere frantumate, spezzate o masticate.

Istruzioni posologiche speciali

Popolazione pediatrica (<18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Apremilast Devatis nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono stati esaminati.

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento della posologia di Apremilast Devatis.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti con insufficienza renale lieve e moderata. Per i pazienti con insufficienza renale moderata sono disponibili solo dati limitati.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (ClCr <30 ml/min, stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault) la dose di Apremilast Devatis deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno. Per la titolazione iniziale della dose in questa popolazione di pazienti si raccomanda di titolare apremilast solo con le dosi previste per la mattina nel suddetto schema e di non considerare le dosi della sera. Non sono disponibili dati per i pazienti dializzati. L'uso di apremilast in questa popolazione di pazienti non è raccomandato (vedere «Farmacocinetica»).

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie.

Gravidanza (vedere «Gravidanza/Allattamento»).

Avvertenze e misure precauzionali

Posologia in caso di insufficienza renale

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale la dose deve essere ridotta a 30 mg di Apremilast Devatis al giorno. L'uso nei pazienti dializzati non è raccomandato.

Depressioni

Il trattamento con Apremilast Devatis può essere messo in relazione a depressioni come effetto collaterale. Prima di utilizzare Apremilast Devatis in pazienti con storia clinica di depressione e/o pensieri suicidari o comportamento suicida deve essere eseguita un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. I pazienti, le persone che li assistono e i familiari devono essere avvertiti della necessità di prestare attenzione all'insorgenza o all'aggravamento della depressione, di pensieri suicidari o di altre alterazioni dell'umore e di contattare immediatamente il medico qualora si verificano tali alterazioni.

In caso di manifestazione di tali eventi, è necessario effettuare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in merito alla prosecuzione del trattamento con Apremilast Devatis.

Infezioni preesistenti

Apremilast non è stato studiato in pazienti con infezioni batteriche attive o infezioni da HCV, HBV e HIV e pertanto non deve essere utilizzato in tali pazienti.

Diarrea, nausea e vomito

Dopo l'omologazione sono stati segnalati gravi forme di diarrea, nausea e vomito che sono stati correlati all'assunzione di Apremilast. La maggior parte degli eventi si è verificata nelle prime settimane di trattamento. In alcuni casi i pazienti sono stati ricoverati. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni e i pazienti che assumono medicinali per la riduzione del volume ematico o l'ipotensione possono presentare un rischio più elevato di complicanze. I pazienti che hanno ridotto la dose o che hanno interrotto il trattamento con Apremilast si sono ripresi rapidamente.

Se i pazienti sviluppano una grave forma di diarrea, nausea o vomito, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Apremilast Devatis.

Intolleranze

Apremilast Devatis contiene lattosio. I pazienti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicamento.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, pertanto è essenzialmente «privo di sodio».

Interazioni

La somministrazione concomitante di Apremilast con dosi ripetute di rifampicina ha provocato una riduzione dell'AUC e della concentrazione sierica massima (C_{max}) di apremilast rispettivamente di circa il 72% e il 43%. L'esposizione ad apremilast diminuisce in caso di somministrazione concomitante di induttori forti del CYP3A4 (ad es. rifampicina) e può comportare una riduzione della risposta clinica. Pertanto, l'uso concomitante di induttori forti del citocromo P450, ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni, con Apremilast Devatis non è raccomandato.

La somministrazione concomitante di ketoconazolo ha determinato un aumento dei valori medi dell'AUC_{0-∞} e della C_{max} di apremilast rispettivamente di circa il 36% e il 5% che è risultato privo di significatività clinica. Apremilast Devatis può essere somministrato in concomitanza con un potente inibitore del CYP3A4 come il ketoconazolo.

Non vi sono state interazioni farmacocinetiche tra apremilast (30 mg due volte al giorno) e metotrexato né in pazienti con artrite reumatoide (n = 12) che ricevevano MTX come dose singola di 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg e 20 mg, né in pazienti con artrite psoriasica (n = 3) trattati con dosi orali stabili di MTX (tra 7,5 mg e 20 mg nell'arco di almeno 3 mesi).

Non vi sono state interazioni farmacocinetiche tra apremilast e i contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e norgestimato. Apremilast Devatis può essere somministrato in concomitanza con i contraccettivi orali.

Gravidanza, allattamento

Donne in età fertile

Durante il trattamento con apremilast si devono usare metodi contraccettivi affidabili.

Gravidanza

Non sono disponibili studi sufficienti e ben controllati riguardo all'uso di apremilast nelle donne in gravidanza. Apremilast è controindicato per l'utilizzo in gravidanza.

A dosi di apremilast superiori alla dose massima attualmente raccomandata per uso umano sono stati osservati effetti quali perdita embriofetale nei topi e nelle scimmie, nonché riduzione del peso del feto e ritardo dell'ossificazione nei topi. Tali effetti non sono stati osservati quando l'esposizione negli animali è stata pari a 1,3 volte l'esposizione clinica (vedere «Dati preclinici»).

Allattamento

Apremilast è stato rilevato nel latte delle femmine di topo in lattazione. Non è noto se nell'uomo, apremilast o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Le donne trattate con apremilast non devono allattare al seno.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Apremilast Devatis non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali segnalati più comunemente negli studi clinici di fase 3 nella PsA e nella PSOR (studi PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3, PALACE 4 nonché ESTEEM 1 ed ESTEEM 2) sono state le patologie gastrointestinali (GI), tra cui diarrea (15,7%) e nausea (13,9%). Questi effetti collaterali GI sono stati per lo più di lieve o moderata severità, con lo 0,3% dei pazienti che ha segnalato diarrea grave e lo 0,3% dei pazienti che ha segnalato nausea severa. Questi effetti collaterali si sono verificati in genere nelle prime 2 settimane di trattamento e si sono risolti di norma entro 4 settimane. Gli altri effetti collaterali segnalati più comunemente sono stati infezioni delle vie respiratorie superiori (8,4%), cefalea (7,9%) e cefalea muscolotensiva (7,2%). Nel complesso, la maggior parte degli effetti collaterali è stata di lieve o moderata severità.

Gli effetti collaterali più comuni che negli studi clinici di fase 3 nella PsA e nella PSOR hanno portato all'interruzione della terapia durante le prime 16 settimane di trattamento sono stati diarrea (1,7%) e nausea (1,5%). L'incidenza di effetti collaterali gravi è stata bassa e non ha indicato l'interessamento di un particolare sistema organico.

La sicurezza a lungo termine di apremilast 30 mg due volte al giorno nei pazienti con artrite psoriasica e psoriasi è stata studiata per una durata totale di trattamento fino a 5 anni. L'esperienza a lungo termine in studi di estensione in aperto con apremilast è stata paragonabile a quella degli studi di 52 settimane.

Gli effetti collaterali sono elencati di seguito secondo la classificazione sistemica organica (SOC MedDRA) e la frequenza. All'interno di ciascuna SOC e classe di frequenza, gli effetti collaterali sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Le reazioni avverse al medicamento sono state determinate sulla base dei dati derivati dagli studi di fase 3 del programma di sviluppo clinico di apremilast. La frequenza delle reazioni avverse al medicamento è quella segnalata nei bracci di trattamento con apremilast dei quattro studi di fase 3 nella PsA (n = 1945) o nei due studi di fase 3 nella PSOR (n = 1184) (è indicata la frequenza più elevata in entrambi i basi di dati).

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10'000$).

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: appetito ridotto.

Disturbi psichiatrici

Comune: disturbi del sonno, depressione.

Patologie del sistema nervoso

Comune: emicrania, cefalea tensiva, cefalea.

Patologie cardiache

Non comune: tachiaritmia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea (15,7%), nausea (13,9%).

Comune: vomito, evacuazione frequente, dolore addominale superiore, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore dorsale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Non comune: calo ponderale.

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti con ipersensibilità confermata hanno segnalato costrizione alla gola, prurito, orticaria, pomfi ed eruzione cutanea.

Calo ponderale

Il peso dei pazienti è stato controllato regolarmente per tutta la durata degli studi clinici. Fino alla 16^a settimana di trattamento, il calo ponderale è stato segnalato come effetto indesiderato in 9 pazienti (0,8%) del gruppo trattato con apremilast 30 mg due volte al giorno e in 1 paziente (0,2%) del gruppo placebo. Dopo 52 settimane, il calo ponderale mediano osservato nei pazienti trattati con apremilast 30 mg due volte al giorno è stato di 1,40 kg. Nel complesso, il 19,2% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale superiore al 5%. In nessun paziente il calo ponderale è stato riferito come effetto indesiderato grave. Nel complesso, 2 (0,2%) dei pazienti trattati con apremilast hanno interrotto il trattamento a causa dell'effetto collaterale del calo ponderale. Nessuno di questi pazienti ha riportato conseguenze cliniche evidenti in seguito al calo ponderale.

Depressione

Durante il periodo controllato verso placebo degli studi clinici di fase 3 sulla PSOR, l'1,2% (14/1184) dei pazienti trattati con apremilast ha riferito di soffrire di depressione, rispetto allo 0,5% (2/418) dei pazienti trattati con placebo. Nessuno di questi casi di depressione è stato studiato come grave né ha comportato l'abbandono dello studio.

Durante il periodo controllato verso placebo degli studi clinici di fase 3 sulla PSA, lo 0,9% (18/1945) dei pazienti trattati con apremilast ha riferito di soffrire di depressione, rispetto allo 0,7% (5/671) dei pazienti trattati con placebo. Depressione/umore depresso sono stati segnalati come severi nello 0,1% (2/1945) dei pazienti trattati con apremilast e da nessuno dei pazienti trattati con placebo. Tre (3/1945; 0,2%) dei pazienti trattati con apremilast hanno interrotto la partecipazione allo studio a causa di depressione o umore depresso.

Negli studi di fase 2 e di fase 3 su apremilast, tra i pazienti trattati con apremilast sono stati osservati 2 casi con idee suicidarie o tentati suicidi e nessun suicidio, rispetto a 2 suicidi nel gruppo placebo.

Altri gruppi di pazienti speciali

Sicurezza nei pazienti anziani

Negli studi clinici, complessivamente, non si sono osservate differenze nel profilo di sicurezza tra pazienti di età pari o superiore a 65 anni e pazienti adulti più giovani di età inferiore a 65 anni.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

La sicurezza di apremilast non è stata studiata in pazienti affetti da PsA e PSOR con compromissione epatica.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Negli studi clinici sulla PsA e sulla PSOR, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con insufficienza renale lieve era paragonabile a quello dei pazienti con funzione renale nella norma.

Negli studi clinici, la sicurezza di apremilast non è stata studiata in pazienti affetti da PsA e PSOR con insufficienza renale moderata o grave.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito

www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Apremilast è stato studiato in soggetti sani con una massima dose giornaliera totale di 100 mg (50 mg due volte al giorno) per 4,5 giorni senza evidenziare tossicità dose-limitanti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per rilevare eventuali segni e sintomi di effetti indesiderati e di istituire un idoneo trattamento sintomatico. In caso di sovradosaggio, nei pazienti deve essere istituito un trattamento sintomatico e di supporto.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L04AA32

Meccanismo d'azione

Apremilast è un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4). La PDE4 è una PDE specifica per l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) ed è importante nelle cellule infiammatorie. L'inibizione della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di cAMP. I meccanismi specifici attraverso i quali si influisce sulla psoriasi/artrite psoriasica non sono pienamente chiariti.

Farmacodinamica

Negli studi clinici condotti in pazienti con artrite psoriasica, apremilast ha modulato significativamente, senza tuttavia inibire completamente, i livelli plasmatici delle proteine IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 e TNF- α . Dopo un trattamento di 40 settimane con apremilast, sono stati registrati una riduzione dei livelli plasmatici delle proteine IL-17 e IL-23 e un aumento di IL-10. Negli studi clinici relativi a pazienti con psoriasi, apremilast ha ridotto lo spessore epidermico della cute interessata dalle lesioni, l'infiltrazione di cellule infiammatorie e l'espressione di geni pro-infiammatori, inclusi quelli per l'ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8.

A concentrazioni plasmatiche terapeutiche, apremilast non ha prolungato l'intervallo QT nei soggetti sani.

Efficacia clinica

Artrite psoriasica

Esperienze derivate da studi clinici condotti su pazienti con artrite psoriasica in pre-terapia con DMARD a basso peso molecolare e/o farmaci biologici

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state studiate in 3 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo e con disegno simile (studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3) in 1493 pazienti adulti con PsA attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante una pre-terapia con DMARD, inclusi DMARD biologici (ad es. bloccanti del TNF) o la terapia con DMARD a basso peso molecolare in atto.

I pazienti in questi studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Nello studio PALACE 3 era richiesta inoltre una lesione cutanea psoriasica rispondente ai criteri di inclusione (diametro minimo 2 cm). I pazienti che in precedenza non avevano risposto a >3 sostanze (a basso peso molecolare o biologiche) utilizzate nella PsA o a >1 bloccante del TNF biologico sono stati esclusi. Nei 3 studi sono stati inclusi pazienti con tutti i sottotipi di PsA, compresi poliartrite simmetrica (62,0%), oligoartrite asimmetrica (26,9%), artrite con interessamento delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (6,2%), artrite mutilante (2,7%) e spondilite predominante (2,1%). Sono stati arruolati pazienti con entesite preesistente (63%) e dattilite preesistente (42%).

Nei 3 studi i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n = 496), apremilast 20 mg (n = 500) oppure apremilast 30 mg (n = 497) due volte al giorno per via orale. Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, l'assegnazione al trattamento è stata stratificata secondo la terapia in atto con DMARD a basso peso molecolare al basale. Nello studio PALACE 3, un interessamento psoriasico di $\geq 3\%$ della superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) ha costituito un ulteriore criterio di stratificazione. Durante lo studio i pazienti potevano ricevere una terapia concomitante con dosi stabili di metotrexato (MTX) (≤ 25 mg/settimana; 54,5%), sulfasalazina (SSZ), (≤ 2 g/die; 9,0%), leflunomide (LEF) (≤ 20 mg/die; 7,4%), corticosteroidi orali a basso dosaggio (corrispondenti a ≤ 10 mg di prednisone/die; 13,9%) e/o farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS; 70,7%). La somministrazione di apremilast in associazione con DMARD biologici non è stata studiata.

Il 76,4% dei pazienti era in pre-terapia solo con DMARD a basso peso molecolare, mentre il 22,4% dei pazienti era in pre-terapia con DMARD biologici, incluso il 7,8% che non aveva risposto alla pre-terapia con DMARD biologici. La durata mediana della PsA era di 5 anni.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta ACR-20 (American College of Rheumatology) dopo 16 settimane. I pazienti in cui il numero di articolazioni dolenti e tumefatte non presentava un miglioramento di almeno il 20%, sono stati considerati non-responder dopo 16 settimane. I pazienti non-responder trattati con placebo sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1, in cieco, al trattamento con apremilast 20 mg due volte al giorno o 30 mg due volte al giorno. I pazienti del gruppo apremilast hanno continuato a ricevere il loro trattamento iniziale.

Dopo 24 settimane tutti i restanti pazienti del gruppo placebo sono stati nuovamente randomizzati al trattamento con apremilast 20 mg due volte al giorno o al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno. Al termine delle 52 settimane di trattamento, i pazienti hanno potuto continuare ad assumere apremilast (20 mg o 30 mg) in aperto, nell'ambito degli studi di estensione a lungo termine degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, per un periodo complessivo fino a 5 anni (260 settimane).

La percentuale di pazienti che hanno evidenziato una risposta ACR-20/50/70 negli studi PALACE 1/2/3 dopo 16, 24 e 52 settimane è riportata nella tabella 1. Il trattamento con apremilast ha prodotto un miglioramento significativo dei segni e dei sintomi della PsA, valutati secondo i criteri di risposta ACR-20, rispetto al placebo, alla settimana 16. La risposta ACR-20/50/70 risultava mantenuta alla settimana 24. Nei pazienti che hanno ricevuto continuativamente il trattamento con apremilast, randomizzati dall'inizio dello studio, la risposta ACR-20/50/70 è stata mantenuta fino alla settimana 52 compresa. Dei 497 pazienti inizialmente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 375 (75%) pazienti sono stati arruolati negli studi di estensione a lungo termine e, di questi, 221 pazienti (59%) continuavano il trattamento dopo 260 settimane. La risposta ACR è stata mantenuta negli studi di estensione a lungo termine per un periodo fino a 5 anni.

Tabella 1: Percentuale di pazienti con risposta ACR-20/50/70 negli studi PALACE 1/2/3 dopo 16, 24 e 52 settimane

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

	PALACE 1				PALACE 2				PALACE 3			
	Placebo		Apremilast 30 mg due volte al giorno		Placebo		Apremilast 30 mg due volte al giorno		Placebo		Apremilast 30 mg due volte al giorno	
	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%
<i>ACR 20</i>												
Seti- mana 16	168	19,0%	168	38,1% ***	159	18,9 %	162	32,1% **	169	18,3 %	167	40,7% ***
Seti- mana 24	168	13,1%	168	35,1% ***	159	15,7 %	162	24,7% *	169	15,4 %	167	31,1% ***
Seti- mana 52 ^a	N/A ^b		130	54,6%	N/A ^b		116	52,6%	N/A ^b		127	63,0%
<i>ACR 50</i>												
Seti- mana 16	168	6,0%	168	16,1% **	159	5,0 %	162	10,5%	169	8,3 %	167	15,0%
Seti- mana 24	168	4,2%	168	19,0% ***	159	8,8 %	162	11,7%	169	7,7 %	167	16,2% *
Seti- mana 52 ^a	N/A ^b		130	24,6%	N/A ^b		118	18,6%	N/A ^b		126	30,2%
<i>ACR 70</i>												
Seti- mana 16	168	1,2%	168	4,2%	159	0,6 %	162	1,2%	169	2,4 %	167	3,6%
Seti- mana 24	168	0,6%	168	10,1% ***	159	3,1 %	162	2,5%	169	3,6 %	167	5,4%
Seti- mana 52 ^a	N/A ^b		130	13,8%	N/A ^b		118	6,8%	N/A ^b		125	10,4%

N/A = non pertinente.

* $p \leq 0,05$ rispetto al placebo; ** $p \leq 0,01$ rispetto al placebo; *** $p \leq 0,001$ rispetto al placebo.

^a I tassi di risposta nell'arco di 16 e 24 settimane si riferiscono a n = numero di pazienti randomizzati; il tasso di risposta alla settimana 52 si riferisce a n = numero di pazienti rimasti nello studio fino a questo punto.

^b Nessun placebo dopo la settimana 24.

I tassi di risposta osservati nel gruppo trattato con apremilast sono risultati paragonabili nei pazienti con o senza terapia concomitante con DMARD, incluso MTX (tabella 2). I pazienti trattati in precedenza esclusivamente in pre-terapia con DMARD a basso peso molecolare o farmaci biologici che hanno ricevuto apremilast hanno conseguito alla settimana 16 una risposta ACR-20 superiore rispetto ai pazienti trattati con il placebo (tabella 3).

Tassi di risposta ACR-20 simili sono stati osservati in pazienti con diversi sottotipi di PsA, inclusa l'artrite con interessamento DIP; il numero di pazienti affetti dai sottotipi artrite mutilante e spondilite predominante era tuttavia troppo esiguo per consentire una valutazione significativa.

Tabella 2: Percentuale di pazienti con una risposta ACR-20 negli studi PALACE 1, 2 e 3 alla settimana 16, con o senza terapia concomitante con DMARD

	Placebo		Apremilast 30 mg due volte al giorno	
	N ^a	%	N ^a	%
<i>Monoterapia</i>				
PALACE 1	58	10,3%	62	46,8%
PALACE 2	46	15,2%	49	22,4%
PALACE 3	68	13,2%	66	39,4%
<i>Con terapia concomitante con DMARD</i>				
PALACE 1	110	23,6%	106	33,0%
PALACE 2	113	20,4%	113	36,3%
PALACE 3	101	21,8%	101	41,6%

^a N è il numero di pazienti randomizzati e trattati all'interno di ciascun sottogruppo.

Tabella 3: Percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta ACR-20 negli studi PALACE 1, 2 e 3 alla settimana 16 dopo il precedente trattamento con farmaci biologici

Sottogruppo Studio	Placebo		Apremilast 30 mg due volte al giorno	
	N ^a	%	N ^a	%
<i>Precedente trattamento solo con DMARD a basso peso molecolare (pazienti naïve ai farmaci biologici)</i>				
PALACE 1	120	23,3%	124	41,1%
PALACE 2	135	20,7%	134	34,3%
PALACE 3	121	20,7%	124	42,7%

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

<i>Precedente trattamento con farmaci biologici^b</i>				
PALACE 1	41	4,9%	41	26,8%
PALACE 2	23	8,7%	23	21,7%
PALACE 3	48	12,5%	43	34,9%

DMARD = antireumatico modificante la malattia.

^a N è il numero di pazienti randomizzati e trattati all'interno del relativo sottogruppo.

^b I partecipanti potevano essere stati trattati in precedenza con farmaci biologici e in aggiunta con DMARD a basso peso molecolare.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, i miglioramenti nella scala di attività della malattia (Disease Activity Scale, DAS) per 28 articolazioni misurata con la proteina C reattiva (CRP) e la percentuale di pazienti che hanno raggiunto un criterio di risposta per la PsA (PsARC) modificato, sono stati maggiori nel gruppo apremilast rispetto al placebo alla settimana 16 (rispettivamente valore p nominale <0,0004, p <0,0017). Questi miglioramenti risultavano mantenuti alla settimana 24. Nei pazienti che hanno ricevuto continuativamente il trattamento con apremilast, randomizzati dall'inizio dello studio, il punteggio DAS28(CRP) e la risposta PsARC sono stati mantenuti fino alla settimana 52 compresa. Il ritardo nella progressione dei danni strutturali non è stato studiato. Alle settimane 16 e 24, nei pazienti trattati con apremilast sono stati osservati miglioramenti nei parametri caratteristici dell'attività periferica dell'artrite psoriasica (numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni con dolore/indolenzimento) e nelle manifestazioni cutanee della psoriasi. Nei pazienti che hanno ricevuto continuativamente il trattamento con apremilast, randomizzati dall'inizio dello studio, questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52 compresa. Negli studi di estensione in aperto, la risposta clinica è stata mantenuta per gli stessi parametri dell'attività della malattia periferica e delle manifestazioni cutanee della psoriasi per un periodo fino a 5 anni.

Funzione fisica e qualità della vita

I pazienti trattati con apremilast 30 mg due volte al giorno hanno evidenziato un miglioramento significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo nella variazione media del punteggio HAQ-DI rispetto al basale, dopo 16 settimane e dopo 24 settimane. La percentuale di responder HAQ-DI (miglioramento $\geq 0,3$ rispetto al basale) dopo 16 settimane era più elevata nel gruppo trattato con apremilast 30 mg rispetto al gruppo placebo (tabella 4). Tra i pazienti trattati continuativamente con apremilast, il miglioramento nel punteggio HAQ-DI e rispetto al placebo è stato mantenuto per 52 settimane.

Tabella 4: Variazione del punteggio HAQ-DI rispetto al basale negli studi PALACE 1, 2 e 3 alla settimana 16, 24 e 52

	Placebo		Apremilast 30 mg due volte al giorno	
--	---------	--	--	--

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

	N ^a	Variazione	N ^a	Variazione
<i>PALACE 1</i>				
Settimana 16	168	-0,086	168	-0,244**
Settimana 24	168	-0,076	168	-0,258***
Settimana 52	N/A ^b		132	-0,318
<i>PALACE 2</i>				
Settimana 16	159	-0,053	162	-0,193**
Settimana 24	159	-0,085	162	-0,206*
Settimana 52	N/A ^b		117	-0,330
<i>PALACE 3</i>				
Settimana 16	169	-0,065	167	-0,192**
Settimana 24	169	-0,053	167	-0,192**
Settimana 52	N/A ^b		127	-0,350

* p ≤0,05 per apremilast vs. placebo; **p ≤0,01 per apremilast vs. placebo; ***p ≤0,001 per apremilast vs. placebo.

^a I tassi di risposta nell'arco di 16 e 24 settimane si riferiscono a n = numero di pazienti randomizzati, il tasso di risposta alla settimana 52 si riferisce a n = numero di pazienti rimasti nello studio fino a questo punto.

^b Nessun placebo dopo la settimana 24.

HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; 0 = valutazione migliore; 3 = valutazione peggiore; il questionario consente di determinare la capacità del paziente di eseguire le seguenti attività: vestirsi/lavarsi, alzarsi, mangiare, camminare, raggiungere oggetti, afferrare, curare l'igiene e svolgere le attività della vita quotidiana.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, miglioramenti significativi della qualità della vita correlata alla salute, misurati sulla base delle variazioni rilevate rispetto al basale nel questionario sullo stato di salute «Short Form Health Survey» versione 2 (SF-36v2) e nel punteggio della scala di valutazione funzionale del trattamento delle patologie croniche-affaticamento (FACIT-Fatigue), sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, in confronto al gruppo placebo. Negli studi di estensione in aperto, il miglioramento della funzione fisica, valutato secondo l'HAQ-DI e l'SF-36v2PF, così come il punteggio FACIT-Fatigue, sono stati mantenuti per un periodo fino a 5 anni.

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state studiate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo (studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2), in cui sono stati arruolati in totale 1257 pazienti di età pari e superiore a 18 anni con psoriasi a placche da moderata a grave, che presentavano un interessamento ≥10% della superficie corporea (BSA), un punteggio PASI (*Psoriasis*

Area and Severity Index) ≥ 12 e un punteggio sPGA (*static Physician Global Assessment*) ≥ 3 (moderato o grave) e che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica.

Questi studi hanno avuto un disegno simile fino alla settimana 32. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a apremilast 30 mg due volte al giorno o al placebo per 16 settimane (fase controllata verso placebo), mentre dalla settimana 16 alla settimana 32 tutti i pazienti hanno ricevuto apremilast 30 mg due volte al giorno (fase di mantenimento). Durante la fase di sospensione del trattamento randomizzato (dalla settimana 32 alla settimana 52), i pazienti originariamente randomizzati a apremilast che avevano conseguito una riduzione di almeno il 75% nel punteggio PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) o una riduzione di almeno il 50% nel punteggio PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) sono stati nuovamente randomizzati dopo 32 settimane al placebo o a apremilast 30 mg due volte al giorno. I pazienti nuovamente randomizzati al placebo che dopo 32 settimane avevano perso la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o che avevano perso il 50% del miglioramento PASI rispetto al basale (ESTEEM 2), sono stati nuovamente trattati con apremilast 30 mg due volte al giorno. I pazienti che non avevano conseguito la risposta PASI designata entro la settimana 32, o che erano stati inizialmente randomizzati al placebo, hanno ricevuto apremilast fino alla settimana 52. La somministrazione di apremilast in associazione con DMARD biologici non è stata studiata.

Al termine delle 52 settimane di trattamento, i pazienti hanno potuto continuare a ricevere apremilast 30 mg in aperto, nell'ambito degli studi di estensione a lungo termine degli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, per un periodo complessivo fino a 5 anni (260 settimane).

In entrambi gli studi, l'endpoint primario era la percentuale dei pazienti che raggiungevano una risposta PASI-75 dopo 16 settimane. L'endpoint secondario principale era la percentuale dei pazienti che raggiungevano un punteggio sPGA di «assenza di lesione» (0) o «lesione minima» (1) dopo 16 settimane. Gli altri endpoint comprendevano BSA interessata, punteggio VAS per il prurito, interessamento ungueale (NAPSI), interessamento del cuoio capelluto (ScPGA) e risultati dei questionari sulla qualità della vita (DLQI e SF-36 MCS).

Considerando entrambi gli studi, l'età media era di 45,8 anni (18-83 anni). Al basale l'interessamento medio della BSA era del 25,19% (mediana 21,0%), il punteggio PASI medio era 19,07 (mediana 16,80) e la percentuale di pazienti con punteggio sPGA di 3 (moderato) e 4 (grave) era rispettivamente del 70,0% e del 29,8%. Circa il 30% di tutti i pazienti era stato sottoposto a precedente fototerapia e il 54% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica convenzionale e/o biologica per il trattamento della psoriasi (inclusi i fallimenti terapeutici): di questi il 37% era stato sottoposto a un precedente trattamento sistemico convenzionale e il 30% a una precedente terapia biologica. Circa un terzo dei pazienti non era stato sottoposto a una precedente fototerapia, terapia sistemica convenzionale o terapia biologica. In totale, il 18% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per artrite psoriasica.

Le percentuali dei pazienti che avevano conseguito risposte PASI-50, PASI-75 e PASI-90 e un punteggio sPGA di «assenza di lesione» (0) o «lesione minima» (1) sono presentate nella seguente tabella (tabella 5). Rispetto al placebo, apremilast ha determinato un miglioramento significativo della psoriasi a placche da moderata a grave, rilevato sulla base della percentuale di pazienti con risposta PASI-75 dopo 16 settimane. Dopo 16 settimane sono stati dimostrati miglioramenti clinici anche per le risposte sPGA, PASI-50 e PASI-90.

Tabella 5: Risposta clinica dopo 16 settimane negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 (FAS^c; LOCF)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast 30 mg due volte al giorno*	Placebo	Apremilast 30 mg due volte al giorno*
N	282	562	137	274
PASI ^a 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^b „assenza di lesione “ o „lesione minima “, 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)

* $p < 0,0001$ per tutti i confronti rispetto al placebo, eccetto per la risposta PASI-90 nello studio ESTEEM 2 dove $p = 0,0042$.

^a PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

^b sPGA = Static Physician Global Assessment.

^c FAS = Full Analysis Set.

Il beneficio clinico di apremilast è stato dimostrato per diversi sottogruppi, definiti in base a caratteristiche demografiche al basale, caratteristiche cliniche della malattia alla valutazione iniziale (inclusi la durata della psoriasi e pazienti con anamnesi positiva per artrite psoriasica), pre-terapia con antipsoriasici e risposta a pre-terapie per la psoriasi. Tassi di risposta paragonabili sono stati osservati in tutti i sottogruppi definiti in base al peso corporeo. La risposta a apremilast è stata rapida, con miglioramenti significativamente maggiori dei segni e sintomi della psoriasi (inclusi PASI, fastidio/dolore cutaneo e prurito) rispetto al placebo, osservati già entro 2 settimane. In generale, la risposta PASI è stata conseguita entro 16 settimane ed è stata mantenuta fino alla settimana 32. Durante la fase di sospensione del trattamento randomizzato (settimana 32-52) nello studio ESTEEM 1, il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale è rimasto stabile nei pazienti nuovamente randomizzati a apremilast alla settimana 32 (81-88%). Circa il 61% di questi pazienti ha conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 52. Dei pazienti nuovamente randomizzati al placebo

alla settimana 32, l'11,7% presentava una risposta PASI-75 alla settimana 52. I pazienti nuovamente randomizzati al placebo hanno perso la risposta PASI-75 più velocemente rispetto ai pazienti nuovamente randomizzati a apremilast. Il tempo medio alla perdita della risposta PASI-75 nei pazienti nuovamente randomizzati al placebo e in quelli nuovamente randomizzati a apremilast è stato rispettivamente di 5,1 e 17,7 settimane.

Nello studio ESTEEM 2, il tempo mediano alla prima perdita della risposta PASI-50 per i pazienti nuovamente randomizzati al placebo o a apremilast alla settimana 32 è stato rispettivamente di 12,4 e 21,9 settimane.

Nello studio ESTEEM 1, miglioramenti significativi (regressioni) della psoriasi ungueale, misurati in base alla variazione percentuale media del NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) rispetto al basale, sono stati osservati dopo 16 settimane nei pazienti trattati con apremilast, rispetto al gruppo placebo (apremilast 30 mg due volte al giorno: -22,5%; placebo: +6,5%; $p < 0,0001$). Miglioramenti analoghi sono stati osservati anche nello studio ESTEEM 2 (apremilast 30 mg due volte al giorno: -29,0%; placebo: -7,1%, $p = 0,0052$). Ulteriori miglioramenti della psoriasi ungueale sono stati osservati nei pazienti trattati continuativamente con apremilast, con un miglioramento percentuale medio del NAPSI dopo 32 settimane rispetto al basale pari a -43,6% nello studio ESTEEM 1 e a -60,0% nello studio ESTEEM 2.

Nello studio ESTEEM 1, miglioramenti significativi della psoriasi del cuoio capelluto di grado almeno moderato (≥ 3), misurati in base alla percentuale di pazienti che hanno conseguito un punteggio ScPGA (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment) di assenza di lesione (0) o di lesione minima (1) dopo 16 settimane, sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, rispetto al gruppo placebo (46,5% vs. 17,5%; $p < 0,0001$). Risultati analoghi sono stati osservati nello studio ESTEEM 2 (apremilast 30 mg due volte al giorno: 40,9%; placebo: 17,2%, $p < 0,0001$).

Negli studi ESTEEM 1 e 2, miglioramenti significativi della qualità della vita, misurati in base ai questionari DLQI (Dermatology Life Quality Index) e SF-36v2MCS, sono stati riscontrati nei pazienti trattati con apremilast rispetto ai pazienti del gruppo placebo.

Degli 832 pazienti inizialmente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 443 (53%) pazienti sono stati arruolati negli studi di estensione a lungo termine di ESTEEM 1 e ESTEEM 2 e, di questi, 115 pazienti (26%) continuavano a seguire il trattamento dopo 260 settimane. Per i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast nell'estensione in aperto degli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, i miglioramenti del punteggio PASI, della BSA interessata, del prurito, dell'interessamento ungueale e della qualità della vita sono stati mantenuti in linea generale per un periodo fino a 5 anni.

Studio LIBERATE

La sicurezza e l'efficacia di apremilast e dell'etanercept sono state studiate nell'ambito di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (LIBERATE), in cui sono stati arruolati in totale 250 pazienti di età pari o superiore a 18 anni, con psoriasi a placche da moderata a grave, che presentavano un interessamento $\geq 10\%$ della BSA, un punteggio PASI ≥ 12 e un punteggio

sPGA ≥ 3 (moderato o grave) e che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica. Inoltre, i pazienti inclusi nello studio dovevano come minimo avere conseguito una risposta insufficiente a una terapia sistemica convenzionale, oppure dovevano essere risultati intolleranti o presentare una controindicazione alla stessa; i partecipanti allo studio non dovevano inoltre essere stati sottoposti a una pre-terapia con farmaci biologici. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno per via orale, etanercept 50 mg una volta alla settimana per via sottocutanea o placebo, per 16 settimane; successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto apremilast 30 mg due volte al giorno. L'endpoint primario era la risposta PASI-75 alla settimana 16 nei pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo. Un endpoint secondario era la risposta PASI-75 nei pazienti trattati con etanercept, rispetto al placebo. Lo studio non era stato concepito per eseguire confronti statistici tra apremilast ed etanercept, bensì per confrontare ciascun trattamento con principio attivo rispetto al placebo.

Miglioramenti significativi della percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta PASI-50, PASI-75 e PASI-90 e un punteggio sPGA di assenza di lesione (0) o di lesione minima (1) sono stati rilevati nei pazienti trattati con apremilast o etanercept rispetto al placebo, come evidenziato dalla tabella seguente.

Tabella 6: Risposta clinica alla settimana 16 nello studio LIBERATE (mITT^a; LOCF)

	Placebo	Apremilast 30 mg due volte al giorno	Etanercept 50 mg una volta alla settimana
N	84	83	83
PASI ^b -75, n (%)	10 (11,9)	33 (39,8)	40 (48,2)
[bilaterale 95%-KI] ^c		[14,9; 40,1] ^e	[23,3; 48,5] ^e
PASI-50, n (%)	28(33,3)	52 (62,7)	69 (83,1)
[bilaterale 95%-KI] ^c		[14,9; 43,9] ^f	[36,9; 62,7] ^f
PASI-90, n (%)	3 (3,6)	12 (14,5)	17 (20,5)
[bilaterale 95%-KI] ^c		[2,0; 19,2] ^g	[7,2; 26,1] ^g
punteggio sPGA ^d di assenza di lesione (0) o lesione minima (1), n (%)	3 (3,6)	18 (21,7)	24 (28,9)
[bilaterale 95%-KI] ^c		[8,4; 27,7] ^h	[14,8; 35,5] ^h

^a mITT = popolazione Intent-to-Treat modificata.

^b PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

^c L'intervallo di confidenza (IC) al 95% bilaterale è stato calcolato mediante il test CMH stratificato secondo l'IMC per la differenza tra i trattamenti rispetto al placebo.

^d sPGA = Static Physician Global Assessment.

^e Per PASI-75: $p < 0,0001$ per i confronti apremilast vs. placebo ed etanercept vs. placebo.

^f Per PASI-50: $p = 0,0002$ per apremilast vs. placebo e $p < 0,0001$ per etanercept vs. placebo.

^g Per PASI-90: $p = 0,0169$ per apremilast vs. placebo e $p = 0,0009$ per etanercept vs. placebo.

^h Per punteggio sPGA di assenza di lesione o lesione minima: $p = 0,0005$ per apremilast vs. placebo e $p < 0,0001$ per etanercept vs. placebo.

Farmacocinetica

Assorbimento

Apremilast è ben assorbito, con una biodisponibilità orale assoluta di circa il 73% e un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) raggiunto in un tempo mediano (t_{max}) dopo circa 2,5 ore. La farmacocinetica di apremilast è lineare ed evidenzia un aumento dell'esposizione sistemica proporzionale alla dose nell'intervallo posologico da 10 a 100 mg/die. L'accumulo di apremilast è minimo dopo la somministrazione una volta al giorno ed è pari a circa il 53% nei soggetti sani e al 68% nei pazienti psoriasici dopo la somministrazione due volte al giorno. La somministrazione concomitante di cibo non altera la biodisponibilità; pertanto, apremilast può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame di apremilast alle proteine plasmatiche umane è di circa il 68%. Il volume di distribuzione (V_d) apparente medio è di circa 87 litri, indicando una distribuzione extra-vascolare.

Metabolismo

Apremilast viene ampiamente metabolizzato sia dalle vie mediate dal CYP sia dalle vie non mediate dal CYP, ciò significa, tra l'altro, per ossidazione, idrolisi e coniugazione. Ciò suggerisce l'improbabilità che l'inibizione di una singola via di eliminazione possa causare una marcata interazione farmacologica. Il metabolismo ossidativo di apremilast è mediato principalmente dal CYP3A4, con contributi di minore entità del CYP1A2 e del CYP2A6. Dopo la somministrazione orale, apremilast è il principale componente in circolo. Apremilast subisce un ampio metabolismo: solo il 3% e il 4% della sostanza madre somministrato vengono recuperati rispettivamente nelle urine e nelle feci. Il principale metabolita in circolo è il glucuronide coniugato di apremilast O-demetilato (M12, inattivo).

In vitro, apremilast non è un inibitore né un induttore degli enzimi del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che la somministrazione concomitante di apremilast con substrati degli enzimi del CYP influisca sull'esposizione ai medicinali metabolizzati attraverso gli enzimi del CYP o sulla loro clearance.

In vitro, apremilast è un substrato e un inibitore debole della P-glicoproteina ($IC_{50} > 50 \mu M$).

In vitro, apremilast ha un effetto inibitore minimo o assente ($IC_{50} > 10 \mu M$) sui trasportatori di anioni organici (OAT) 1 e 3, sul trasportatore di cationi organici (OCT) 2, sui polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3 o sulla BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) e non è un substrato

per questi trasportatori. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti in caso di co-somministrazione di apremilast con principi attivi che sono substrati o inibitori di questi trasportatori.

Eliminazione

La clearance plasmatica di apremilast è pari in media a circa 10 l/h in soggetti sani, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 9 ore. Dopo la somministrazione orale di apremilast radiomarcato, circa il 58% e il 39% della radioattività si recuperano rispettivamente nelle urine e nelle feci, mentre circa il 3% e il 4% della dose radioattiva si recuperano sotto forma di apremilast rispettivamente nelle urine e nelle feci.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Farmacocinetica nei pazienti anziani

Apremilast è stato studiato in soggetti sani giovani e anziani. L'esposizione ad apremilast nei soggetti anziani (da 65 a 85 anni di età) è circa il 13% più elevata nell'AUC e circa il 6% più elevata nella C_{max} , rispetto ai soggetti giovani (da 18 a 55 anni di età). Non è necessario un aggiustamento della posologia per i pazienti anziani. I dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore a 75 anni sono limitati.

Farmacocinetica in caso di insufficienza renale

Non esiste una differenza significativa nella farmacocinetica di apremilast tra persone con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale e i corrispondenti soggetti sani (n = 8 in ciascun gruppo).

Nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale, l'AUC di apremilast risultava ridotta di ~14%, mentre la C_{max} risultava aumentata di ~6%; nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale l'AUC aumentava di ~23%, mentre la C_{max} diminuiva di ~13%.

In 8 soggetti con insufficienza renale grave a cui era stata somministrata una dose singola di 30 mg di apremilast, l'AUC e la C_{max} di apremilast risultavano aumentate rispettivamente di circa l'89% e di circa il 42%. Nei pazienti con insufficienza renale grave (eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m² o CLCr <30 ml/min), la posologia di apremilast deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno. Non sono stati effettuati studi in pazienti dializzati.

Farmacocinetica in caso di insufficienza epatica

La farmacocinetica di apremilast e del suo metabolita principale M12 non è influenzata da una moderata o grave compromissione della funzionalità epatica. Non è necessario un aggiustamento della posologia per i pazienti con insufficienza epatica.

Dati preclinici

Fertilità e primo sviluppo embrionale

In uno studio di fertilità su topi maschi, apremilast a dosi orali fino a 50 mg/kg/die (corrispondenti a circa 3 volte l'esposizione clinica) non ha provocato effetti sulla fertilità maschile.

In uno studio sulla tossicità per la fertilità delle femmine di topo e per lo sviluppo embrionofetale, con dosaggi orali di 10, 20, 40 e 80 mg/kg/die, si sono osservati un prolungamento dei cicli estrali, un aumento del tempo di accoppiamento e perdite post-impianto a partire da una dose di 20 mg/kg/die e oltre. Ciononostante, tutti i topi si sono accoppiati e non è stato osservato alcun effetto sui tassi di gravidanza. La dose NOEL (*No Observed Effect Level*) per la fertilità femminile è stata di 10 mg/kg/die (1,0 volte l'esposizione clinica).

Sviluppo embrionofetale

In uno studio sulla tossicità per la fertilità delle femmine di topo e per lo sviluppo embrionofetale, con dosi orali di 10, 20, 40 e 80 mg/kg/die, il peso assoluto e/o relativo del cuore delle madri risultava aumentato a dosi ≥ 20 mg/kg/die. Aumento del numero di riassorbimenti precoci e ritardo dell'ossificazione sono stati osservati a dosi ≥ 20 mg/kg/die. Riduzione del peso fetale e ritardo dell'ossificazione dell'osso sopraoccipitale del cranio sono stati osservati a dosi ≥ 40 mg/kg/die. La dose NOEL per la madre e per lo sviluppo embrionofetale nel topo era 10 mg/kg/die (1,3 volte l'esposizione clinica). Fino alla dose massima di 80 mg/kg/die (4,0 volte l'esposizione clinica) non sono state osservate malformazioni dello sviluppo correlate al trattamento.

In uno studio di tossicità dello sviluppo embrionofetale condotto nelle scimmie con dosi orali di 20, 50, 200 e 1000 mg/kg/die, le dosi a partire da 50 mg/kg/die hanno causato un aumento dose-correlato delle perdite prenatali (aborti). Nessun effetto correlato al farmaco in studio in termini di perdite prenatali è stato osservato a 20 mg/kg/die (1,4 volte l'esposizione clinica). Fino alla dose massima valutata in questo studio di 1000 mg/kg/die (3,5 volte l'esposizione clinica), nelle scimmie non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale o malformazioni correlati al trattamento. Tuttavia, i feti abortiti non sono stati studiati.

Sviluppo prenatale e post-natale

In uno studio prenatale e postnatale, apremilast è stato somministrato a femmine di topo gravide a dosi di 10, 80 e 300 mg/kg/die dal 6° giorno di gestazione al 20° giorno di allattamento. Riduzioni del peso corporeo e ridotto aumento ponderale nelle madri, nonché un esito fatale associato a complicanze durante il parto, sono stati osservati a una dose di 300 mg/kg/die. Segni clinici di tossicità materna associati al parto sono stati osservati inoltre in un topo a ciascuna delle dosi di 80 e 300 mg/kg/die. Un aumento della mortalità perinatale e postnatale e una riduzione del peso corporeo della prole durante la prima settimana di allattamento sono stati osservati a dosi ≥ 80 mg/kg/die ($\geq 4,0$ volte l'esposizione clinica). Non vi sono stati effetti correlati ad apremilast sulla durata della gravidanza, sul numero di femmine di topo gravide al termine del periodo di gestazione, sul numero di

topi che hanno partorito, né effetti sullo sviluppo nella prole dopo il 7° giorno postnatale. È probabile che la mortalità e gli effetti sullo sviluppo della prole osservati nella prima settimana del periodo postnatale fossero connessi alla tossicità per la prole correlata ad apremilast (riduzione del peso e della vitalità della prole) e/o alla mancanza di cure materne (incidenza più elevata di una mancata presenza di latte nello stomaco della prole). Tutti gli effetti sullo sviluppo sono stati osservati nella prima settimana del periodo postnatale. Nessun altro effetto correlato ad apremilast è stato osservato nelle ulteriori fasi di sviluppo prima e dopo lo svezzamento, inclusi i parametri di maturazione sessuale, comportamento, accoppiamento, fertilità e uterini. Nel topo la dose NOEL per la tossicità materna e la generazione F1 è stata di 10 mg/kg/die (1,3 volte l'esposizione clinica [AUC]).

Cancerogenicità

Gli studi di cancerogenicità condotti nei topi (a dosi fino a 1000 mg/kg/die, corrispondenti a 8,8 volte l'esposizione clinica) e nei ratti (fino a 20 mg/kg/die nei maschi, corrispondenti a 0,08 volte l'esposizione clinica, e fino a 3 mg/kg/die nelle femmine, corrispondenti a 1,1 volte l'esposizione clinica) non hanno evidenziato cancerogenicità correlata al trattamento con apremilast.

Genotossicità

Apremilast non è genotossico.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 30 °C e tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

70016 (Swissmedic).

Confezioni

Apremilast Devatis confezione per l'inizio del trattamento (4 × 10 mg, 4 × 20 mg, 19 × 30 mg) contenente complessivamente 27 compresse rivestite con film [B]

Apremilast Devatis 30 mg: confezioni da 56 compresse rivestite con film [B]

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham

Stato dell'informazione

Agosto 2020.