

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 10 mg filmovertrukne tabletter
Apremilast Accord 20 mg filmovertrukne tabletter
Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Apremilast Accord 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg apremilast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 67 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Apremilast Accord 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg apremilast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 133 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Apremilast Accord 10 mg filmovertrukne tabletter

Lyserød, diamantformet, bikonveks, filmovertrukket tablet, præget med "A1" på den ene side og glat på den anden side. Tablettørrelse på ca. 8×5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmovertrukne tabletter

Brun, diamantformet, bikonveks, filmovertrukket tablet, præget med "A2" på den ene side og glat på den anden side. Tablettørrelse på ca. 10×6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter

Beige, diamantformet, bikonveks, filmovertrukket tablet, præget med "A3" på den ene side og glat på den anden side. Tablettørrelse på ca. 12×6 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Psoriasis arthritis

Apremilast Accord, alene eller i kombination med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) er indiceret til behandling af aktiv psoriasis arthritis (PsA) hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons eller som har været intolerante over for en tidligere DMARD-behandling (se pkt. 5.1).

Psoriasis

Apremilast Accord er indiceret til behandling af moderat til svær kronisk plaque psoriasis hos voksne patienter, som ikke responderede på, eller som har en kontraindikation over for, eller er intolerante over for anden systemisk behandling, herunder ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA).

Behcets sygdom

Apremilast Accord er indiceret til behandling af voksne patienter med orale ulcera forbundet med Behcets sygdom, der er kandidater til systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Apremilast Accord bør påbegyndes af specialister med erfaring i diagnose og behandling af psoriasis, psoriasis arthritis eller Behcets sygdom.

Dosering

Den anbefalede dosis af apremilast er 30 mg, der tages oralt to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum (om morgenen og aftenen), uden fødevarerestriktioner. Et indledende titreringsskema påkræves som vist nedenfor i tabel 1. Ingen gentitrering er nødvendig efter den indledende titrering.

Tabel 1. Skema over dosistitrering

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 & derefter	
Morgen	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften	Morgen	Aften
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Hvis en patient glemmer en dosis, skal den næste dosis tages så snart som muligt. Hvis det er nær ved tidspunktet for den næste dosis, må den glemte dosis ikke tages, og den næste dosis skal tages til normal tid.

I pivotale studier blev den største bedring observeret i løbet af de første 24 ugers behandling af psoriasis arthritis (PsA) og psoriasis (PSOR) og inden for de første 12 ugers behandling af Behcets sygdom (BD). Hvis en patient ikke viser nogen tegn på terapeutisk virkning efter denne tidsperiode, bør behandlingen revurderes. Patientens respons på behandlingen bør evalueres regelmæssigt.

Særlige populationer

Eldre

Dosisjustering er ikke nødvendig for denne patientpopulation (se pkt. 4.8 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dosis af apremilast bør reduceres til 30 mg én gang dagligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml pr. minut, estimeret via Cockcroft-Gault-ligningen). For den

indledende dosistitrering i denne gruppe anbefales det, at apremilast kun titreres med morgen-skemaet, som er anført i tabel 1, og at aften-doserne springes over (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Apremilasts sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Apremilast Accord er til oral anvendelse. De filmovertrukne tabletter skal sluges hele, og de kan tages enten sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diarré, kvalme og opkastning

Der er indberettet tilfælde efter markedsføringen af svær diarré, kvalme og opkastning i forbindelse med brugen af apremilast. De fleste hændelser skete inden for de første uger af behandlingen. I nogle tilfælde blev patienterne indlagt. Patienter i alderen 65 år og derover kan have større risiko for at få komplikationer. Hvis patienter udvikler svær diarré, kvalme eller opkastning, kan det være nødvendigt at seponere behandlingen med apremilast.

Psyriske forstyrrelser

Apremilast er forbundet med en øget risiko for psyriske forstyrrelser såsom insomni og depression. Der er observeret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd, herunder selvmord, hos patienter med eller uden depression i anamnesen (se pkt. 4.8). Risiciene og fordelene ved igangsætning og fortsættelse af behandling med apremilast skal vurderes omhyggeligt, hvis patienterne rapporterer om tidligere eller aktuelle psyriske symptomer, eller hvis der planlægges samtidig behandling med andre lægemidler, som kan forårsage psyriske hændelser. Patienter og omsorgspersoner skal instrueres om at underrette den ordinerende læge om eventuelle ændringer i adfærd eller humør og om eventuelle selvmordstanker. Hvis patienterne oplever nye eller forværrede psyriske symptomer, eller selvmordstanker eller selvmordsforsøg registreres, anbefales det at seponere behandlingen med apremilast.

Svært nedsat nyrefunktion

Dosis af Apremilast Accord bør reduceres til 30 mg én gang dagligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Undervægtige patienter

Patienter, som er undervægtige ved behandlingsstart, bør få deres legemsvægt kontrolleret regelmæssigt. Hvis der opstår uforklarligt og klinisk signifikant vægttab, bør disse patienter evalueres af en læge, og det bør overvejes at seponere behandlingen.

Lactoseindhold

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af den kraftige cytokrom-P450 3A4 (CYP3A4) enzyminducer rifampicin førte til en reduktion af den systemiske eksponering over for apremilast, hvilket kan føre til et tab af apremilasts virkning. Derfor bør kraftige CYP3A4 enzyminducere (f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon) ikke anvendes sammen med apremilast.

Administration af apremilast sammen med flere doser af rifampicin førte til en reduktion i arealet under kurven (AUC, koncentration vs. tid), og den maksimale serumkoncentration (C_{max}) med hhv. ca. 72 % og 43 %. Apremilast-eksponeringen er nedsat, når det administreres sammen med kraftige CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin), og kan føre til et reduceret klinisk respons.

I kliniske studier er apremilast blevet administreret sammen med topikal behandling (herunder kortikosteroider, tjæreshampoo og præparater til hårbunden med salicylsyre) samt UVB lysbehandling.

Der var ingen klinisk meningsfyldte interaktioner mellem ketoconazol og apremilast. Apremilast kan administreres sammen med en kraftig CYP3A4-hæmmer som ketoconazol.

Der var ingen farmakokinetiske interaktioner mellem apremilast og methotrexat hos patienter med psoriasis arthritis. Apremilast kan administreres sammen med methotrexat.

Der var ingen farmakokinetiske interaktioner mellem apremilast og oral kontraktion, der indeholdt ethinyløstradiol og norgestimat. Apremilast kan administreres sammen med oral kontraktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker. I dyrestudier hos mus blev der ikke observeret nogen bivirkning på fertiliteten hos hanner ved eksponeringsniveauer, der var 3 gange den kliniske eksponering, og hos hunner ved eksponeringsniveauer, der var 1 gang den kliniske eksponering. For prækliniske fertilitetsdata, se pkt. 5.3.

Kvinder i den fertile alder

Graviditet skal udelukkes, før behandlingen kan påbegyndes. Kvinder i den fertile alder bør anvende en sikker kontractionsmetode for at undgå graviditet i løbet af behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af apremilast til gravide kvinder.

Apremilast bør ikke anvendes under graviditeten (se pkt. 4.3). Virkningen af apremilast på graviditeten omfattede embryoføtal tab hos mus og aber og reduceret fostervægt og forsinket ossifikation hos mus ved doser over den aktuelt anbefalede højeste humane dosis. Der blev ikke observeret sådanne virkninger, når eksponeringen hos dyr var 1,3 gange over den kliniske eksponering (se pkt. 5.3).

Amning

Apremilast blev detekteret i mælken hos diegivende mus (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om apremilast eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes, og derfor bør apremilast ikke anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Apremilast påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med apremilast for PsA og PSOR er mave-tarm-sygdomme, herunder diarré (15,7 %) og kvalme (13,9 %). De andre mest almindeligt rapporterede bivirkninger omfatter infektioner i de øvre luftveje (8,4 %), hovedpine (7,9 %) og spændingshovedpine (7,2 %) og er for det meste lette til moderate i sværhedsgrad.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med apremilast i BD er diarré (41,3 %), kvalme (19,2 %), hovedpine (14,4 %), infektion i de øvre luftveje (11,5 %), øvre mavesmerter (8,7 %), opkastning (8,7 %) og rygsmerter (7,7 %) og er hovedsageligt milde til moderate i sværhedsgrad.

De gastrointestinale bivirkninger forekom hovedsageligt inden for de første 2 ugers behandling og forsvandt normalt inden for 4 uger.

Overfølsomhedsreaktioner er ikke almindeligt observeret (se pkt. 4.3).

Skema over bivirkninger

De observerede bivirkninger hos patienter i behandling med apremilast er opstillet nedenunder efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger. Inden for hver enkelt SOC og hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Bivirkningerne blev bestemt på basis af data fra det kliniske udviklingsprogram for apremilast og fra erfaring efter markedsføring. Hyppighederne af bivirkningerne er dem, der blev rapporteret i apremilast-armene fra tre datapuljer: i) fire fase III-studier af PsA (n = 1.945), ii) to fase III-studier af PSOR (n = 1.184) og iii) et fase III-studie af BD (n = 207). Den største hyppighed af den givne bivirkning, uafhængigt af datapulje, er angivet i tabel 2.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Sammenfatning af bivirkninger i psoriasis arthritis (PsA), psoriasis (PSOR) og Behcets sygdom (BD)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektion af de øvre luftveje ^a
	Almindelig	Bronkitis
Nasofaryngitis*		
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit*
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Insomni
		Depression
	Ikke almindelig	Selv mordstanker og -adfærd

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine*, ^a
	Almindelig	Migræne*
		Spændingshovedpine*
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré*
		Kvalme*
	Almindelig	Opkastning*
		Dyspepsi
		Hyppige afføringer
		Øvre abdominalsmerter*
	Ikke almindelig	Gastroøsofageal refluks sygdom
Ikke almindelig	Mavetarmblødning	
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt
		Urticaria
	Ikke kendt	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Rygsmarter*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
Undersøgelser	Ikke almindelig	Vægttab

*Mindst én af disse bivirkninger blev rapporteret som værende alvorlig

^a Hyppighed rapporteret som almindelig i PsA og PSOR

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Psykiske forstyrrelser

I kliniske studier og ifølge erfaringer efter markedsføringen er der rapporteret om ikke almindelige tilfælde af selvmordstanker og -adfærd, mens der er rapporteret om gennemført selvmord efter markedsføringen. Patienter og omsorgspersoner skal instrueres om at underrette den ordinerende læge om eventuelle selvmordstanker (se pkt. 4.4).

Tab af legemsvægt

Patientens vægt blev målt rutinemæssigt i kliniske studier. Det gennemsnitlige observerede vægttab hos PsA- og PSOR-patienter i behandling i op til 52 uger med apremilast var 1,99 kg. I alt 14,3 % af patienterne, der fik apremilast, havde et observeret vægttab på mellem 5-10 %, mens 5,7 % af patienterne, der fik apremilast, havde et observeret vægttab på over 10 %. Ingen af disse patienter havde åbenlyse kliniske følgevirkninger af vægttabet. I alt 0,1 % af patienterne, der blev behandlet med apremilast, seponerede behandlingen på grund af bivirkningen vægttab. Det gennemsnitlige observerede vægttab i BD-patienter behandlet med apremilast i 52 uger var 0,52 kg. I alt 11,8 % af patienter der modtog apremilast havde et observeret vægttab mellem 5-10 %, mens 3,8 % af patienterne der modtog apremilast havde et observeret vægttab på mere end 10 %. Ingen af disse patienter havde åbenlyse kliniske konsekvenser forårsaget af vægttab. Ingen af patienterne udgik fra forsøget på grund af bivirkninger fra vægttab.

Se venligst den ekstra advarsel i pkt. 4.4 for patienter, der er undervægtige i begyndelsen af behandlingen.

Særlige populationer

Eldre

Ifølge erfaringer efter markedsføringen kan ældre patienter ≥ 65 år have en højere risiko for komplikationer med svær diarré, kvalme og opkastning (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerheden af apremilast blev ikke evalueret hos patienter med PsA, PSOR eller BD med nedsat leverfunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion

I de kliniske studier af PsA, PSOR eller BD var den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med let nedsat nyrefunktion sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos patienter med normal nyrefunktion. Sikkerheden af apremilast blev ikke evalueret hos patienter med PsA, PSOR eller BD med moderat eller svært nedsat nyrefunktion i kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Apremilast blev undersøgt hos raske personer med en maksimal daglig dosis på i alt 100 mg (givet som 50 mg to gange dagligt) i 4,5 dage, uden bevis for dosisbegrænsende toksiciteter. I tilfælde af en overdosis anbefales det, at patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og relevant symptomatisk behandling iværksættes. I tilfælde af overdosering, rådes der til symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA32

Virkningsmekanisme

Apremilast, et lille molekyle, der tages oralt, hæmmer phosphodiesterase 4 (PDE4), virker intracellulært ved at modulere et netværk af proinflammatoriske og antiinflammatoriske mediatorer. PDE4 er en cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-specifik PDE, og den dominante PDE i inflammatoriske celler. PDE4-hæmning forhøjer intracellulære cAMP-niveauer, hvilket til gengæld nedregulerer det inflammatoriske respons ved at modulere ekspresionen af TNF- α , IL-23, IL-17 og andre inflammatoriske cytokiner. Cyklisk AMP modulerer også niveauet af antiinflammatoriske cytokiner som IL-10. Disse pro- og antiinflammatoriske mediatorer har være impliceret i psoriasis arthritis og psoriasis.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier hos patienter med psoriasis arthritis modulerede apremilast signifikant, men det hæmmede ikke fuldstændigt plasmaproteinniveauerne af IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 og TNF- α . Efter 40 ugers behandling med apremilast var der en reduktion i plasmaproteinniveauerne af IL-17 og IL-23, samt en forhøjelse i IL-10. I kliniske studier hos patienter med psoriasis reducerede apremilast epidermis-fortykkelse af hudlæsionerne, inflammatorisk celleinfiltration og ekspresionen

af proinflammatoriske gener, herunder generne for inducerbart nitrogenoxidsyntase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 og IL-8. I kliniske studier hos patienter med Behcets sygdom behandlet med apremilast var der en signifikant positiv sammenhæng mellem forandringen i plasma TNF-alfa og klinisk effektivitet, målt ved antallet af orale ulcera.

Apremilast administreret med doser på op til 50 mg to gange dagligt forlængede ikke QT-intervallet hos raske personer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Psoriasis arthritis

Apremilasts sikkerhed og virkning blev evalueret i 3 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier (studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) med sammenligneligt design hos voksne patienter med aktiv PsA (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led), trods tidligere behandling med et lille molekyle eller biologiske DMARDs. I alt 1.493 patienter blev randomiseret og behandlet enten med placebo, apremilast 20 mg eller apremilast 30 mg administreret oralt, to gange dagligt.

Patienterne i disse studier havde en diagnose på PsA i mindst 6 måneder. En kvalificerende psoriatiske hudlæsion (mindst 2 cm i diameter) var også påkrævet i PALACE 3. Apremilast blev anvendt som monobehandling (34,8 %) eller i kombination med stabile doser af lavmolekylære DMARDs (65,2 %). Patienter fik apremilast i kombination med en eller flere af de følgende: methotrexat (MTX, ≤ 25 mg/uge, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/dag, 9,0 %) og leflunomid (LEF, ≤ 20 mg/dag, 7,4 %). Samtidig behandling med biologisk DMARDs, herunder TNF-blokkere, var ikke tilladt. Patienter med hver undertype PsA indgik i de 3 studier, herunder symmetrisk polyarthritis (62,0 %), asymmetrisk oligoarthritis (26,9 %), arthritis i det distale interfalangeale (DIP) led (6,2 %), arthritis mutilans (2,7 %) og prædominant spondylitis (2,1 %). Patienter med eksisterende entesopati (63 %) eller eksisterende daktylitis (42 %) indgik. I alt 76,4 % patienter blev tidligere kun behandlet med lille molekyle DMARDs, og 22,4 % af patienterne blev tidligere behandlet med biologiske DMARDs, som omfatter 7,8 % med behandlingssvigt med tidligere biologisk DMARD. Den mediane varighed af PsA-sygdom var 5 år.

Baseret på studiedesignet blev patienterne for hvilke antallet af ømme og hævede led, som ikke blev forbedret med mindst 20 %, anset for ikke at respondere efter uge 16. Placebopatienterne, som blev anset for ikke at respondere, blev randomiseret igen i forholdet 1:1 med blinding til enten apremilast 20 mg to gange dagligt eller 30 mg to gange dagligt. Efter uge 24 blev alle resterende patienter i placebobehandling skiftet til enten apremilast 20 eller 30 mg to gange dagligt. Efter 52 ugers behandling kunne patienterne fortsætte i de åbne studier med apremilast 20 mg eller 30 mg i de langvarige forlængelser af PALACE 1-, PALACE 2- og PALACE 3-studierne i en behandlingsvarighed på i alt op til 5 år (260 uger).

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter, der opnåede et respons i henhold til American College of Rheumatology (ACR) 20 efter uge 16.

Behandlingen med apremilast førte til signifikante forbedringer i tegn og symptomer på PsA ved vurdering efter responskriterierne fra ACR 20, sammenlignet med placebo efter uge 16. Andelen af patienter med ACR 20/50/70 (respons i studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3, og de samlede data fra studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) for apremilast 30 mg to gange dagligt efter uge 16 vises i tabel 3. ACR 20/50/70-respons blev opretholdt efter uge 24.

Blandt patienter, der indledningsvist blev randomiseret til behandling med apremilast 30 mg to gange dagligt blev ACR 20/50/70-responstraterne opretholdt til og med uge 52 i de samlede studier PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (figur 1).

Tabel 3. Andelen af patienter med ACR-respons i studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og samlede studier efter uge 16

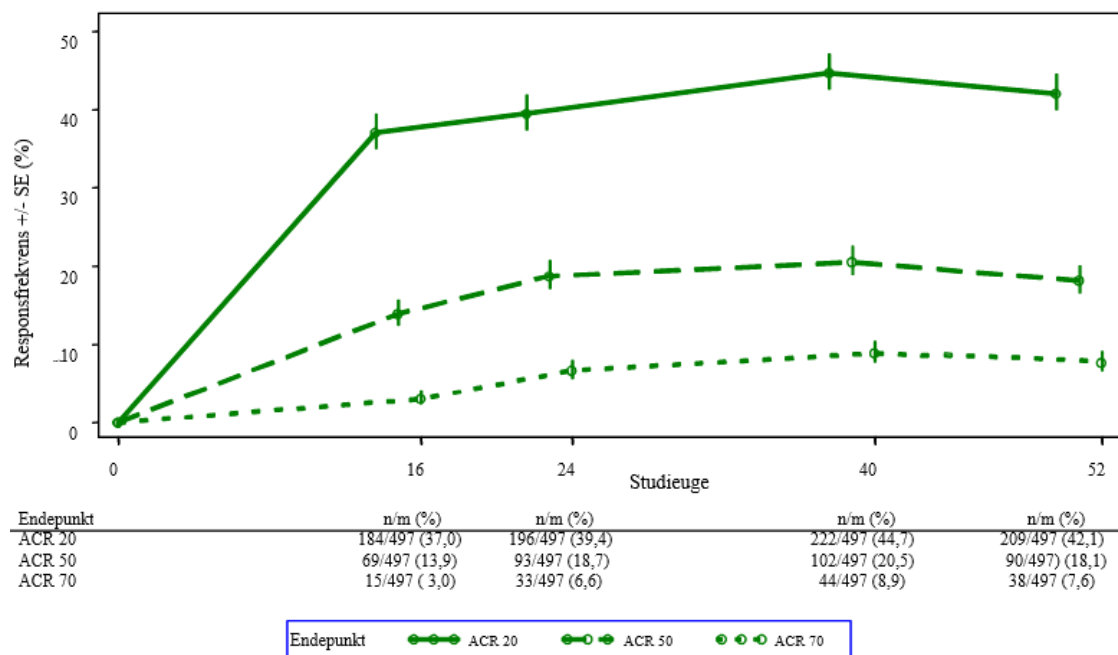
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMLET	
N ^a	Placebo +/- DMARDs N = 168	Apremilast 30 mg to gange dagligt +/- DMARDs N = 168	Placebo +/- DMARDs N = 159	Apremilast 30 mg to gange dagligt +/- DMARDs N = 162	Placebo +/- DMARDs N = 169	Apremilast 30 mg to gange dagligt +/- DMARDs N = 167	Placebo +/- DMARDs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

*p ≤ 0,01 for apremilast vs. placebo

**p ≤ 0,001 for apremilast vs. placebo

^aN er antallet af patienter, som blev randomiseret og behandlet

Figur 1. Andelen af ACR 20/50/70-personer, der responderede til og med uge 52 i den samlede analyse af studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Non-responder imputation. Personer, der afbrød tidligt før tidspunktet, og personer, som ikke havde tilstrækkelige data til en definitiv bestemmelse af responsstatus på tidspunktet, tælles som non-responders.

Blandt 497 patienter, der indledningsvist blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, var 375 (75 %) af patienterne stadig i denne behandling efter uge 52. Hos disse patienter var ACR 20/50/70-respons efter uge 52 hhv. 57 %, 25 % og 11 %. Blandt 497 patienter, der indledningsvist blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, indgik 375 (75 %) af patienterne i de langvarige forlængelsesstudier, og ud af disse var 221 patienter (59 %) stadig i denne behandling ved uge 260. ACR-responset blev opretholdt i de langvarige åbne forlængelsesstudier i op til 5 år.

Respons, der blev observeret i gruppen behandlet med apremilast, var sammenligneligt hos patienter, der fik og ikke fik samtidig behandling med DMARDs, herunder MTX. Patienter, der tidligere blev behandlet med DMARDs eller biologiske midler, og som fik apremilast, opnåede et større ACR 20-respons efter 16 end patienterne, der fik placebo.

Der blev observeret lignende ACR-respons hos patienter med forskellige PsA-undertyper, herunder DIP. Antallet af patienter med arthritis mutilans og prædominant spondylitis-undertyper var for lille til at gøre en meningsfyldt vurdering mulig.

I PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 var forbedringer i sygdomsaktivitetsskala (Disease Activity Scale, DAS) 28 C-reaktivt protein (CRP) og i andelen af patienter, der opnåede et modificeret PsA-responskriterium (PsARC), større med apremilast-gruppen sammenlignet med placebo efter uge 16 (nominel p-værdi $p \leq 0,0004$ hhv. p -værdi $\leq 0,0017$). Disse forbedringer blev opretholdt efter uge 24. Blandt patienter, der forblev på den apremilast-behandling de blev randomiseret til ved studiestart, blev DAS28 (CRP)-score og PsARC-respons opretholdt til og med uge 52.

Efter uge 16 og 24 blev der observeret forbedringer i parametre for perifer aktivitet karakteristisk for psoriasis arthritis (f.eks. antallet af hævede led, antallet af smertefulde/ømme led, daktylitis og entesitis) og i hudmanifestationerne for psoriasis hos de apremilast-behandlede patienter. Blandt patienter, der forblev på den apremilast-behandling de blev randomiseret til ved studiestart, blev disse forbedringer opretholdt til og med uge 52.

Det kliniske respons blev opretholdt i de samme parametre for perifer aktivitet og i hudmanifestationerne af psoriasis i de åbne forlængelsesstudier i op til 5 års behandling.

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

Apremilast-behandlede patienter viste statistisk signifikant forbedring i fysisk funktion, vurderet ved handicapindekset for spørgeskemaet til vurdering af helbredet (health assessment questionnaire, HAQ-DI) ændring fra *baseline*, sammenlignet med placebo efter uge 16 i PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og i de samlede studier. Forbedringer i HAQ-DI-scores blev opretholdt efter uge 24.

Blandt de patienter, der indledningsvist blev randomiseret til behandling med apremilast 30 mg to gange dagligt, var ændringen fra *baseline* i HAQ-DI-score efter uge 52 $-0,333$ i gruppen med apremilast 30 mg i de samlede analyser af *open label*-faserne i studierne PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3.

I studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 blev der vist signifikante forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet, målt ved ændringer fra *baseline* i fysisk funktion (PF)-domæne af den korte formular for sundhedsundersøgelsen version 2 (Short Form Health Survey version 2, SF-36v2) samt i den funktionelle vurdering af behandling af kronisk sygdom - træthed (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-fatigue)-scoringer hos patienter i behandling med apremilast sammenlignet med placebo efter uge 16 og 24. Blandt patienter, der forblev på den apremilast-behandling de blev randomiseret til ved studiestart, blev forbedringer i fysisk funktion og FACIT-fatigue opretholdt til og med uge 52.

Forbedret fysisk funktion vurderet ved HAQ-DI- og SF36v2PF-domæner og FACIT-træthedsscorer blev opretholdt i de åbne forlængelsesstudierne i op til 5 års behandling.

Psoriasis

Sikkerheden og virkningen af apremilast blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindedede, placebokontrollerede multicenterstudier (studie ESTEEM 1 og ESTEEM 2), hvor i alt 1.257 patienter med moderat til svær plaque psoriasis indgik, som havde en involvering af legemsoverfladearealet (body surface area, BSA) på ≥ 10 %, indeks over areal og sværhedsgrad af psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)-score ≥ 12 , statisk lægens samlede vurdering (Physician Global Assessment, sPGA) på ≥ 3 (moderat eller svær), og som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling.

Disse studier havde et sammenligneligt design til og med uge 32. I begge studierne blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til apremilast 30 mg 2 gange dagligt eller placebo i 16 uger (placebokontrolleret fase) og fra uge 16-32 fik alle patienter apremilast 30 mg to gange dagligt (vedligeholdelsesfase). I løbet af den randomiserede behandlingsafbrydelsesfase (uge 32-52) blev patienter, der oprindeligt blev randomiseret til apremilast, som opnåede en mindst 75 % reduktion i deres PASI-score (PASI-75) (ESTEEM 1) eller en 50 % reduktion i deres PASI-score (PASI-50) (ESTEEM 2) igen randomiseret efter uge 32 til enten placebo eller apremilast 30 mg to gange dagligt. Patienter, som igen blev randomiseret til placebo, og som mistede PASI-75-responset (ESTEEM 1) eller mistede 50 % af PASI-forbedringen efter uge 32 sammenlignet med *baseline* (ESTEEM 2), blev genbehandlet med apremilast 30 mg to gange dagligt. Patienterne, som ikke opnåede det tildelte PASI-respons efter uge 32, eller som indledningsvist blev randomiseret til placebo, blev i behandling med apremilast indtil uge 52. Anvendelsen af svage topikale kortikosteroider på ansigt, i armhuler og i lysken samt/eller salicylsyrepræparater til hårbunden var tilladt i løbet af alle studierne. Desuden var det efter uge 32 tilladt at anvende topikale psoriasisbehandlinger og/eller lysbehandling ud over behandling med apremilast 30 mg to gange dagligt for personer, der ikke opnåede et PASI-75-respons i ESTEEM 1, eller et PASI-50-respons i ESTEEM 2.

Efter 52 ugers behandling kunne patienterne fortsætte i et åbent studie med apremilast 30 mg i de langvarige forlængelser af ESTEEM 1- og ESTEEM 2-studierne i en total behandlingsvarighed på op til 5 år (260 uger).

I begge studier var det primære endepunkt andelen af patienter, som opnåede PASI-75 efter uge 16. Det vigtigste sekundære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede et sPGA-score på klaret op (0) eller næsten klaret op (1) efter uge 16.

Den gennemsnitlige PASI-score var 19,07 (median 16,80), og andelen af patienter med sPGA-score på 3 (moderat) og 4 (svær) ved *baseline* var hhv. 70,0 % og 29,8 %, med en gennemsnitlig BSA-involvering ved *baseline* på 25,19 % (median 21,0 %). Ca. 30 % af alle patienterne havde fået tidligere lysbehandling, og 54 % havde fået tidligere konventionel systemisk og/eller biologisk behandling for behandling af psoriasis (herunder behandlingssvigt), hvoraf 37 % fik tidligere konventionel systemisk behandling, og 30 % fik tidligere biologisk behandling. Ca. en tredjedel af patienterne havde ikke fået tidligere lysbehandling, konventionel systemisk eller biologisk behandling. I alt 18 % af patienterne havde tidligere haft psoriasis arthritis.

Andelen af patienter, der opnåede PASI-50-, -75- og -90-respons, og sPGA-score på klaret op (0) eller næsten klaret op (1) vises i tabel 4 nedenfor. Behandling med apremilast førte til signifikante forbedringer i moderat til svær plaque psoriasis, vist ved andelen af patienter med PASI-75-respons efter uge 16, sammenlignet med placebo. Klinisk forbedring målt ved sPGA-, PASI-50- og PASI-90-respons blev også vist efter uge 16. Desuden viste apremilast en fordel for flere manifestationer af psoriasis, herunder pruritus, neglesygdom, involvering af hårbunden og livskvalitetsmålinger.

Tabel 4. Klinisk respons efter uge 16 i studierne ESTEEM 1 og ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg to gange dagligt APR*	Placebo	30 mg to gange dagligt APR*
N	282	562	137	274
PASI ^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^d på klaret op eller næsten klaret op, 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)
Procent ændring BSA ^e (%) gennemsnit ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Ændring af pruritus VAS ^f (mm), gennemsnit ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Ændring i DLQI ^g , gennemsnit ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Ændring i SF-36 MCS ^h , gennemsnit ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 for apremilast vs. placebo, undtagen for ESTEEM 2 PASI 90 og ændring i SF-36 MCS, hvor p = 0,0042 og p = 0,0078, hhv.

^a FAS = fuldstændigt analysesæt (Full Analysis Set)

^b LOCF = sidste observation ført fremad (Last Observation Carried Forward)

^c PASI = indeks over areal og sværhedsgrad af psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = lægens samlede vurdering (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = legemsoverfladeareal (Body Surface Area)

^f VAS = visuel analogskala (Visual Analog Scale); 0 = bedst, 100 = værst

^g DLQI = dermatologi livskvalitetsindeks (Dermatology Life Quality Index); 0 = bedst, 30 = værst

^h SF-36 MCS = kort helbreds spørgeskema medicinsk udfald af studiet, helbredsundersøgelse med 36 dele, oversigt af mentan komponent (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary)

Den kliniske fordel af apremilast blev vist i flere undergrupper defineret af *baseline*-demografi og *baseline* klinisk sygdoms karakteristika (herunder varigheden af psoriasis sygdommen og patienter med tidligere psoriasis arthritis). Den kliniske fordel ved apremilast blev også vist uanset tidligere anvendelse af psoriasis lægemiddel og respons på tidligere psoriasis behandling. Sammenlignelige responsrater blev observeret i alle vægtintervaller.

Respons på apremilast var hurtigt, med signifikant større forbedringer i tegn og symptomer på psoriasis, herunder PASI, hudbesvær/smerter og pruritus, sammenlignet med placebo efter uge 2. Generelt blev PASI-responset opnået efter uge 16, og det blev opretholdt til og med uge 32.

I begge studier forblev den gennemsnitlige procentvise forbedring i PASI fra *baseline* stabil under den randomiserede seponeringsfase af behandlingen for patienter, der blev randomiseret igen til apremilast efter uge 32 (tabel 5).

Tabel 5. Opretholdelse af virkningen blandt personer, der blev randomiseret til APR 30 to gange dagligt efter uge 0, og randomiseret igen til APR 30 to gange dagligt fra uge 32 til uge 52

	Tidspunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patienter, der opnåede PASI-75 efter uge 32	Patienter, der opnåede PASI-50 efter uge 32
Procent ændring i PASI fra	Uge 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Uge 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42

	Tidspunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patienter, der opnåede PASI-75 efter uge 32	Patienter, der opnåede PASI-50 efter uge 32
<i>baseline</i> , gennemsnit (%) ± SD ^a	Uge 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Ændring i DLQI fra <i>baseline</i> , gennemsnit ± SD ^a	Uge 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Uge 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Uge 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Andelen af personer med psoriasis i hårbunden PGA (ScPGA) 0 eller 1, n/N (%) ^b	Uge 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Uge 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Uge 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Omfatter personer, der igen blev randomiseret til APR 30 to gange dagligt efter uge 32 med en *baseline*-værdi og en post-*baseline*-værdi ved den evaluerede studieuge.

^b N er baseret på personer med moderat eller større psoriasis i hårbunden ved *baseline*, der igen blev randomiseret til APR 30 to gange dagligt efter uge 32. Personer med manglende data blev regnet som non-responders.

I studiet ESTEEM 1 havde ca. 61 % af patienterne, der igen blev randomiseret til apremilast efter uge 32 et PASI-75-respons efter uge 52. Ud af patienterne med mindst et PASI-75-respons, der igen blev randomiseret til placebo efter uge 32 i løbet af en randomiseret seponeringsfase af behandlingen, var 11,7 % PASI-75-responders efter uge 52. Den mediane tid til tab af PASI-75-respons blandt patienterne, der igen blev randomiseret til placebo, var 5,1 uger.

I studiet ESTEEM 2 havde ca. 80,3 % af patienterne, der igen blev randomiseret til apremilast efter uge 32 et PASI-50-respons efter uge 52. Ud af patienterne med mindst et PASI-50-respons, der igen blev randomiseret til placebo efter uge 32, var 24,2 % PASI-50-responders efter uge 52. Den mediane tid til tab af 50 % af deres PASI-forbedring efter uge 32, var 12,4 uger.

Efter randomiseret seponering af behandlingen efter uge 32 genetablerede ca. 70 % af patienter i studiet ESTEEM 1, og 65,6 % af patienterne i studiet ESTEEM 2 PASI-75 (ESTEEM 1)- eller PASI-50 (ESTEEM 2)-respons efter genindledning af apremilast-behandlingen. På grund af studiedesignet var varigheden af den gentagne behandling variabel, og varede fra 2,6 til 22,1 uger.

I studiet ESTEEM 1 fik patienterne, der blev randomiseret til apremilast ved begyndelsen af studiet, og som ikke opnåede et PASI-75-respons efter uge 32 lov til at anvende samtidige topikale behandlinger og/eller UVB-lysbehandling fra uge 32 til uge 52. Ud af disse patienter opnåede 12 % et PASI-75-respons efter uge 52 med apremilast plus topikal behandling og/eller lysbehandling.

I studie ESTEEM 1 og ESTEEM 2 blev der observeret signifikante forbedringer (reduktioner) i neglepsoriasis, målt ved den gennemsnitlige procentvise ændring i indeks over sværhedsgrad af neglepsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) fra *baseline* hos patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebobehandlede patienter efter uge 16 ($p < 0,0001$ hhv. $p = 0,0052$). Yderligere forbedringer i neglepsoriasis blev observeret efter uge 32 hos patienter, der kontinuerligt blev behandlet med apremilast.

I studie ESTEEM 1 og ESTEEM 2 blev der observeret signifikante forbedringer i psoriasis i hårbunden af en mindst moderat sværhedsgrad (≥ 3), målt ved andelen af patienter, der opnåede psoriasis i hårbunden lægens samlede vurdering (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment, ScPGA) på klaret op (0) eller minimal (1) efter uge 16, hos patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebobehandlede patienter ($p < 0,0001$ for begge studier). Forbedringerne blev generelt opretholdt hos personer, der igen blev randomiseret til apremilast fra uge 32 til og med uge 52 (tabel 5).

I studie ESTEEM 1 og ESTEEM 2 blev der vist signifikante forbedringer i livskvalitet, målt ved dermatologi livskvalitetsindeks (Dermatology Life Quality Index, DLQI) og SF-36v2MCS hos patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebobehandlede patienter (tabel 4). Forbedringer i DLQI blev opretholdt til og med uge 52 hos personer, der igen blev randomiseret til apremilast efter uge 32 (tabel 5). Desuden blev der i studiet ESTEEM 1 opnået signifikante forbedringer i spørgeskemaet om arbejdsbegrænsninger (Work Limitations Questionnaire, WLQ-25) Index hos patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebo.

Blandt 832 patienter, der indledningsvis blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, indgik 443 patienter (53 %) i de åbne forlængelsesstudier ESTEEM 1 og ESTEEM 2, og ud af disse var 115 patienter (26 %) stadig i behandling ved uge 260. For patienter, som fortsatte med apremilast i forlængelsen af de åbne studier ESTEEM 1- og ESTEEM 2, blev forbedringerne generelt opretholdt i PASI-score, påvirket BSA, målinger af kløe, negle og livskvalitet i op til 5 år.

Den langvarige sikkerhed af apremilast 30 mg to gange dagligt hos patienter med psoriasis arthritis og psoriasis blev vurderet for en total behandlingsvarighed på op til 5 år. Langvarig erfaring med åbne forlængelsesstudier med apremilast var generelt sammenlignelig med studierne i 52 uger.

Behcets sygdom

Sikkerheden og effekten af apremilast blev evalueret i et fase 3, multicenter, randomiseret, placebokontrolleret forsøg (RELIEF) hos voksne patienter med aktiv Behcets sygdom (BD) med orale ulcera. Patienterne blev tidligere behandlet med mindst et ikke-biologisk BD-lægemiddel til orale ulcera og var egnede til systemisk behandling. Samtidig behandling for BD var ikke tilladt. Studiepopulationen opfyldte International Study Group (ISG)-kriterier for BD med en anamnese med hudlæsioner (98,6 %), genitalsår (90,3 %), muskuloskeletale manifestationer (72,5 %), okulære manifestationer, (17,4 %), manifestationer i centralnervesystemet (9,7 %), mave-tarm-manifestationer (9,2 %), epididymitis (2,4 %) og vaskulære problemer (1,4 %). Patienter med svær BD, defineret som patienter med aktiv større organinvolvering (for eksempel meningoencefalitis eller pulmonalarterieaneurisme), blev ekskluderet.

I alt 207 BD-patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage enten apremilast 30 mg to gange dagligt (n = 104), eller placebo (n = 103) i 12 uger (placebokontrolleret fase), og fra uge 12 til 64 fik alle patienter apremilast 30 mg to gange dagligt (aktiv behandlingsfase). Patienternes alder var fra 19 til 72 år, med en gennemsnitsalder på 40 år. Middelvarigheden af BD var 6,84 år. Alle patienter havde recidiverende orale ulcera i anamnesen med mindst 2 orale ulcera ved screening og randomisering. Den gennemsnitlige basislinje for antal orale ulcera var 4,2 og 3,9 i henholdsvis apremilast- og placebo-grupperne.

Det primære endepunkt var arealet under kurven (AUC) for antallet af orale ulcera fra basislinje til og med uge 12. De sekundære endepunkter omfattede andre målinger af orale ulcera: smerter fra orale ulcera på visuel analog skala (VAS), andel af patienter, som er fri for orale ulcera (komplet respons), tid til indtræden af resolution af orale ulcera og andel af patienter, der opnåede resolution af orale ulcera ved uge 6, og, som forbliver fri for orale ulcera ved hvert besøg i mindst 6 yderligere uger i løbet af den 12-ugers placebokontrollerede behandlingsfase. Andre endepunkter omfattede Behcets syndrom aktivitetscore (BSAS), BD aktuel aktivitetsform (BDCAF), herunder BD aktuel aktivitetsindeks (BDCAI) score, patientens opfattelse af sygdomsaktivitet, klinikerens samlede opfattelse af sygdomsaktivitet og BD-spørgeskema om livskvalitet (BD-livskvalitet).

Måling af orale ulcera

Apremilast 30 mg to gange dagligt resulterede i en betydelig forbedring i orale ulcera, hvilket fremgår af AUC for antallet af orale ulcera fra basislinje til og med uge 12 (p <0,0001), sammenlignet med placebo.

Betydelige forbedringer i andre foranstaltninger af orale ulcera blev påvist i uge 12.

Tabel 6. Klinisk respons af orale ulcera ved uge 12 i RELIEF (ITT-population)

Endepunkt ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg 2 gange dagligt
AUC ^b for antallet af orale ulcera fra basislinje til uge 12 (MI)	LS middel 222,14	LS middel 129,54
Ændring i forhold til basislinje i smerterne fra orale ulcera som målt ved hjælp af VAS ^c i uge 12 (MMRM)	LS middel -18,7	LS middel -42,7
Andel af forsøgspersoner, der opnår resolution af orale ulcera (fri for orale ulcera) ved uge 6, og som forbliver fri for orale ulcera ved hvert besøg i mindst 6 yderligere uger, i løbet af den 12-ugers placebokontrollerede behandlingsfase	4,9 %	29,8 %
Mediantid (uger) til resolution af orale ulcera i den placebokontrollerede behandlingsfase	8,1 uger	2,1 uger
Andel af forsøgspersoner med komplet orale ulcera-respons i uge 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Andel af forsøgspersoner med delvis oral ulcus-respons ^d i uge 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = hensigt at behandle (Intent To Treat); LS = mindste kvadrater (Least Squares); MI = multipel imputering (Multiple Imputation); MMRM = blandet effekt-model med gentagne målinger (Mixed-effects Model for Repeated Measures); NRI = non-responder imputering (Non-Responder Imputation).

^a p-værdi <0,0001 for alle apremilast vs. placebo

^b AUC = område under kurven (Area Under the Curve)

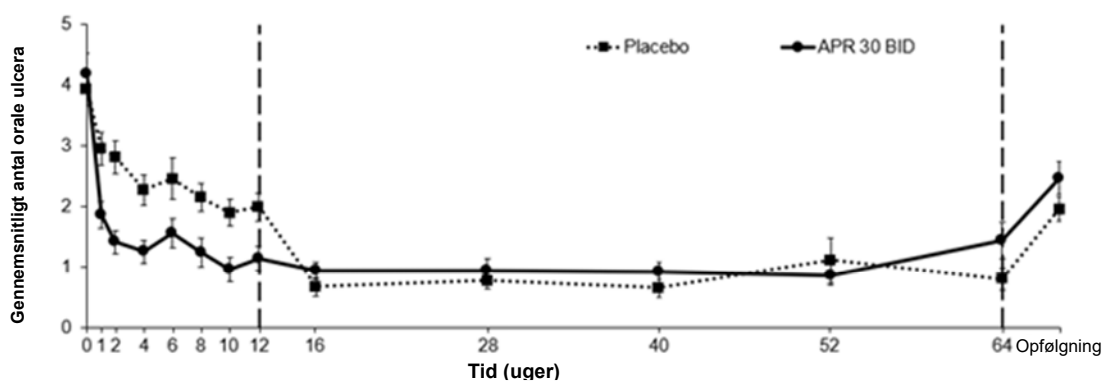
^c VAS = visual analog skala (Visual Analog Scale); 0 = ingen smerter, 100 = værst tænkelige smerter

^d Delvis oral ulcus-respons = antal orale ulcera reduceret med ≥ 50 % efter basislinje (Eksplorativ analyse); nominelle p-værdi – <0,0001

Blandt 104 patienter, der oprindeligt blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, forblev 75 patienter (ca. 72 %) på denne behandling ved uge 64. En betydelig reduktion i det gennemsnitlige antal orale ulcera og smerter fra orale ulcera blev observeret i behandlingsgruppen, der fik apremilast 30 mg to gange dagligt, sammenlignet med placebobehandlingsgruppen ved hvert besøg, så tidligt som uge 1, til og med uge 12 for antallet af orale ulcera ($p \leq 0,0015$) og for smerter fra orale ulcera ($p \leq 0,0035$). For patienter, som løbende blev behandlet med apremilast og blev i forsøget, blev forbedringer i orale ulcera og reduktion af smerter fra orale ulcera opretholdt til og med uge 64 (figur 2 og 3).

Blandt patienter der oprindeligt blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, og som blev i forsøget, af andelen af patienter med en komplet respons og partiel respons af orale ulcera blev opretholdt til og med uge 64 (henholdsvis 53,3 % og 76,0 %).

Figur 2. Gennemsnitligt antal orale ulcera efter tidspunkt til og med uge 64 (ITT-populationen; DAO)



Uger	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Opfølgning
Placebo, n (middelt)	103	98	97	93	91	86	83	82	83	78	73	70	67	82
	(3,9)	(2,9)	(2,8)	(2,3)	(2,5)	(2,2)	(1,9)	(2,0)	(0,7)	(0,8)	(0,7)	(1,1)	(0,8)	(2,0)
APR 30 BID, n (middelt)	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85
	(4,2)	(1,9)	(1,4)	(1,3)	(1,6)	(1,2)	(1,0)	(1,1)	(0,9)	(0,9)	(0,9)	(0,9)	(1,4)	(2,5)

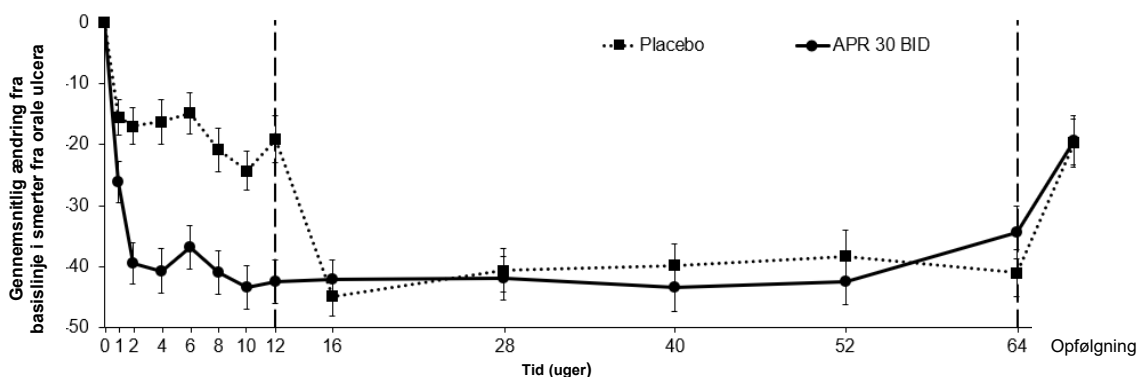
ITT = hensigt at behandle (Intent To Treat); DAO = data som observeret (Intent To Treat)

APR 30 BID = apremilast 30 mg to gange dagligt

Bemærk: Placebo eller APR 30 mg BID angiver den behandlingsgruppe, hvori patienter blev randomiseret. Placebobehandlingsgruppen patienter skiftet til APR 30 mg BID i uge 12

Opfølgningstidspunktet var 4 uger efter at patienter gennemførte uge 64, eller 4 uger efter at patienter ophørte med behandling for uge 64.

Figur 3. Gennemsnitlig ændring fra basislinje i smerter fra orale ulcera på en visuel analog skala efter tidspunkt til og med uge 64 (ITT-populationen; DAO)



Uger	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Opfølgning
Placebo, n (middelt)	95	96	91	90	85	82	81	82	77	73	70	68	81
	(-15,5)	(-17,0)	(-16,3)	(-14,9)	(-20,9)	(-24,3)	(-19,1)	(-44,8)	(-40,6)	(-39,8)	(-38,3)	(-41,0)	(-19,7)
APR 30 BID n (middelt)	95	97	99	97	92	93	95	94	91	84	78	75	84
	(-26,1)	(-39,4)	(-40,7)	(-36,8)	(-41,0)	(-43,4)	(-42,5)	(-42,1)	(-41,9)	(-43,5)	(-42,4)	(-34,3)	(-19,3)

APR 30 BID = apremilast to gange dagligt; ITT = hensigt at behandle (Intent-To-Treat); DAO = data som observeret (Data As Observed)

Bemærk: Placebo eller APR 30 mg BID angiver den behandlingsgruppe, hvori patienter blev randomiseret. Placebobehandlingsgruppen patienter skiftet til APR 30 mg BID i uge 12

Opfølgningstidspunktet var 4 uger efter at patienter gennemførte uge 64, eller 4 uger efter at patienter ophørte med behandling for uge 64.

Forbedringer i overordnet Behcets sygdomsaktivitet

Apremilast 30 mg to gange dagligt, sammenlignet med placebo, resulterede i signifikant reduktion i samlet sygdomsaktivitet, hvilket fremgår af den gennemsnitlige ændring fra basislinje ved uge 12 i BSAS ($p < 0,0001$) og BDCAF (BDCAI, patientens opfattelse af sygdomsaktivitet og klinikerens samlede opfattelse af sygdomsaktivitet; p -værdier $\leq 0,0335$ for alle tre komponenter).

Blandt patienter der oprindeligt blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, og som blev i forsøget, blev forbedringer (gennemsnitlig ændring fra basislinje) i både BSAS og BDCAF opretholdt i uge 64.

Forbedringer i livskvalitet

Apremilast 30 mg to gange dagligt, sammenlignet med placebo, resulterede i signifikant større forbedring i livskvalitet (QoL) i uge 12, hvilket fremgår af BD-spørgeskema om livskvalitet ($p = 0,0003$).

Blandt patienter der oprindeligt blev randomiseret til apremilast 30 mg to gange dagligt, og som blev i forsøget, blev forbedring i BD-livskvalitet opretholdt i uge 64.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Apremilast absorberes i høj grad med en absolut oral biotilgængelighed på ca. 73 %, med maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}), der opstår efter en mediantid (t_{max}) på ca. 2,5 timer. Farmakokinetikken for apremilast er lineær, med en dosisproportional forhøjelse i systemisk eksponering i dosisintervallet fra 10 til 100 mg dagligt. Akkumulationen er minimal, når apremilast administreres én gang dagligt, og ca. 53 % hos raske personer og 68 % hos patienter med psoriasis, når det administreres to gange dagligt. Samtidig administration af mad ændrer ikke biotilgængeligheden, og derfor kan apremilast administreres sammen med eller uden mad.

Fordeling

Den humane plasmaproteinbinding af apremilast er ca. 68 %. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen (V_d) er 87 l, hvilket indikerer ekstravaskulær fordeling.

Biotransformation

Apremilast metaboliseres i udstrakt grad af både CYP- og ikke-CYP-medierede veje, herunder oxidation, hydrolyse og konjugering, hvilket tyder på, at en hæmning af en enkelt clearancevej sandsynligvis ikke vil forårsage en markant lægemiddelinteraktion. Den oxidative metabolisme af apremilast medieres primært af CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP1A2 og CYP2A6. Apremilast er den primære cirkulerende komponent efter oral administration. Apremilast gennemgår omfattende metabolisering, med en genfinding i urin og fæces på kun hhv. 3 % og 7 % af det administrerede udgangsstof. Den primære cirkulerende inaktive metabolit er glucuronidkonjugatet for *O*-demetyleret apremilast (M12). I overensstemmelse med, at apremilast er et substrat for CYP3A4, er eksponeringen af apremilast nedsat, når det administreres samtidigt med rifampicin, en kraftig CYP3A4-inducer.

Apremilast er ikke en hæmmer eller inducer for cytokrom P450-enzymet *in vitro*. Derfor er det ikke sandsynligt, at clearance og eksponering over for aktive stoffer, der metaboliseres af CYP-enzymet påvirkes, når apremilast administreres sammen med substrater for CYP-enzymet.

Apremilast er et substrat og en svag hæmmer for P-glykoprotein ($IC_{50} > 50 \mu M$) *in vitro*. Det forventes imidlertid ikke, at der opstår klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, der medieres via P-gp.

Apremilast har kun en lille eller ingen hæmmende virkning ($IC_{50} > 10 \mu M$) på organisk aniontransporter (OAT)1 og OAT3, organisk kationtransporter (OCT)2, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3 eller brystcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro*, og det er ikke et substrat for disse transportere. Derfor er klinisk relevante lægemiddelinteraktioner ikke sandsynlige, når apremilast administreres sammen med lægemidler, der er substrater eller hæmmere af disse transportere.

Elimination

Plasmaclearance for apremilast er i gennemsnit ca. 10 l/t hos raske personer, med en terminal eliminationstid på ca. 9 timer. Efter oral administration af radioaktivt mærket apremilast, genfindes ca. hhv. 58 % og 39 % i urin og fæces, hvoraf ca. hhv. 3 % og 7 % af den radioaktive dosis genfindes som apremilast i urin og fæces.

Ældre

Apremilast blev undersøgt hos unge og ældre raske personer. Eksposeringen hos ældre personer (i alderen 65 til 85 år) er ca. 13 % højere i AUC, og ca. 6 % højere i C_{max} for apremilast end eksposeringen hos unge personer (i alderen 18 til 55 år). Der er begrænsende farmakokinetiske data hos personer over 75 år i kliniske studier. Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen meningsfyldt forskel i farmakokinetikken af apremilast mellem personer med let eller moderat nyrefunktion og matchede raske personer (N = 8 af hver). Resultaterne støtter, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Apremilast-dosis skal reduceres til 30 mg én gang dagligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR under 30 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance <30 ml/min). Hos 8 personer med svært nedsat nyrefunktion, som fik en enkelt dosis på 30 mg apremilast administreret, blev AUC og C_{max} for apremilast forhøjet med hhv. 89 % og 42 %.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for apremilast og den primære metabolit M12 er ikke påvirket af moderat til svært nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser. Der er ikke bevis for immunotoksisk potentiale, hudirritation eller fototoksisk potentiale.

Fertilitet og tidlig embryonal udvikling

I et studie af fertiliteten hos hanmus dannede apremilast ved orale doser på 1, 10, 25 og 50 mg/kg/dag ingen virkning på fertiliteten hos hanhus. Niveaulet for ingen observerede bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) for fertiliteten hos hanmus var over 50 mg/kg/dag, 3 gange den kliniske eksposering.

I et kombineret studie af hunmusenes fertilitet og embryoføtal udviklingstoksicitet med orale doseringer på 10, 20, 40 og 80 mg/kg/dag, blev der observeret en forlængelse af østruscyklusser og en forlænget tid til parring ved 20 mg/kg/dag og derover. Trods dette parrede alle musene sig, og drægtighedshyppigheden var ikke påvirket. NOEL for hunmusenes fertilitet var 10 mg/kg/dag (1,0 gange kliniske eksposering).

Embryoføtal udvikling

I et kombineret studie af hunmusenes fertilitet og embryoføtal udviklingstoksicitet med orale doseringer på 10, 20, 40 og 80 mg/kg/dag, var absolut og/eller relativ vægt af hjertet hos moderdyr forhøjet med 20, 40 og 80 mg/kg/dag. Et øget antal tidlige resorptioner og et nedsat antal ossificerede fodrodknogler blev observeret ved 20, 40 og 80 mg/kg/dag. Nedsat fostervægt og forsinket ossifikation af supraoccipitalbenet i kraniet blev observeret ved 40 og 80 mg/kg/dag. NOEL for moderdyr og udvikling hos mus var 10 mg/kg/dag (1,3 gange klinisk eksposering).

I et embryoføtal udviklingsstudie af toksicitet hos aber førte orale doser på 20, 50, 200 og 1.000 mg/kg/dag til en dosisrelateret forøgelse af prænatale tab (aborter) ved doseringer på 50 mg/kg/dag og derover. Ingen teststof-relateret virkning blev observeret ved prænatale tab ved 20 mg/kg/dag (1,4 gange klinisk eksponering).

Præ- og postnatal udvikling

I et præ- og postnatal studie blev apremilast administreret oralt til drægtige hunmus ved doseringer på 10, 80 og 300 mg/kg/dag fra gestationsdag (GD) 6 til dag 20 af diegivningen. Reduktioner i maternal legemsvægt og vægtøgning, og et dødsfald forbundet med besvær med at føde ungerne blev observeret ved 300 mg/kg/dag. Fysiske tegn på maternal toksicitet forbundet med at føde ungerne blev også observeret hos en mus ved både 80 og 300 mg/kg/dag. En øget forekomst af peri- og postnatal dødsfald af ungerne og nedsat legemsvægt af ungerne i løbet af den først diegivningsuge blev observeret ved ≥ 80 mg/kg/dag ($\geq 4,0$ gange klinisk eksponering). Der var ingen apremilastrelaterede virkninger på drægtighedens varighed, antallet af drægtige mus ved slutningen af gestationsperioden, antallet af mus, der fødte et kuld eller nogen udviklingsmæssige virkninger på ungerne efter den postnatale dag 7. Det er sandsynligt, at de udviklingsmæssige virkninger på ungerne, der blev observeret i løbet af den første uge af den postnatale periode var relateret til apremilastrelateret toksicitet af apremilast (nedsat vægt og levedygtighed af ungerne) og/eller manglende moderlig omsorg (større forekomst af, at der ikke var mælk i maven på ungerne). Alle udviklingsmæssige virkninger blev observeret i løbet af den første uge af den postnatale periode. Der blev ikke observeret nogen apremilastrelaterede virkninger i løbet af den resterende periode før og efter afvænning, herunder på kønsmodning, adfærd, parring, fertilitet og livmoderparametre. NOEL hos mus for maternal toksicitet og F1-dannelse var 10 mg/kg/dag (1,3 gange klinisk AUC).

Studier af karcinogenicitet

Studier af karcinogenicitet hos mus og rotter gav intet bevis på karcinogenicitet relateret til behandling med apremilast.

Genotoksicitetsstudier

Apremilast er ikke genotoksisk. Apremilast inducerede ikke mutationer i en Ames-analyse eller kromosomændringer i dyrkede perifere lymfocytter i humant blod ved tilstedeværelse eller fravær af metabolisk aktivering. Apremilast var ikke klastogent i en *in vivo* mikronukleus-analyse hos mus ved doser på op til 2.000 mg/kg/dag.

Andre studier

Der er ikke bevis for immunotoksisk potentiale, hudirritation eller fototoksisk potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Lactosemonohydrat
Croscarmellosennatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)
Silica, kolloid vandfri (E551)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Diacetylerede monoglycerider (E472a)
Jernoxid, rød (E172)

Tabletterne med 20 mg indeholder også jernoxid, gul (E172).

Tabletterne med 30 mg indeholder også: jernoxid, gul (E172) og jernoxid, sort (E172).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg filmovertrukne tabletter (pakning med den indledende behandling)

Blister af PVC/PVDC-aluminiumsfolie indeholdende 27 filmovertrukne tabletter (4×10 mg, 4×20 mg, 19×30 mg).

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter

Blister af PVC/PVDC-aluminium indeholdende 14 filmovertrukne tabletter, pakket som 56 tabletter eller multipakninger med 168 (3 pakninger á 56) filmovertrukne tabletter.

Enkelt dosis PVC/PVDC aluminium blisterkort indeholdende 14×1 filmovertrukne tabletter pakket som 56×1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1796/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DOSERINGSKORT med 2-ugers indledende behandling

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 10 mg fillovertrukne tabletter
Apremilast Accord 20 mg fillovertrukne tabletter
Apremilast Accord 30 mg fillovertrukne tabletter
apremilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukket tablet indeholder 10 mg, 20 mg eller 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Fillovertrukket tablet

Pakning med indledende behandling

Hver pakning med 27 fillovertrukne tabletter til et 2-ugers behandlingsprogram indeholder:
4 fillovertrukne tabletter á 10 mg
4 fillovertrukne tabletter á 20 mg
19 fillovertrukne tabletter á 30 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

Uge 1

Uge 2

Dag 1 – dag 7

Dag 8 – dag 14

Sol som symbol for morgendosering

Måne som symbol for aftendosering

Se doseringskortet for oplysning om daglig dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1796/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg
Apremilast Accord 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER (Oplysninger trykt direkte på doseringskortet med blister uden tekst forseget indeni)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 10 mg tabletter
Apremilast Accord 20 mg tabletter
Apremilast Accord 30 mg tabletter
apremilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter
apremilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
56 filmovertrukne tabletter
56×1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1796/002
EU/1/24/1796/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Apremilast Accord 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON (med Blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter
apremilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger á 56) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1796/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Apremilast Accord 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDERKARTON I MULTIPAKNING uden Blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter
apremilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

56 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1796/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Apremilast Accord 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 30 mg tabletter
apremilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral anvendelse

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Apremilast Accord 10 mg filmoverttrukne tabletter
Apremilast Accord 20 mg filmoverttrukne tabletter
Apremilast Accord 30 mg filmoverttrukne tabletter
apremilast

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Apremilast Accord
3. Sådan skal du tage Apremilast Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Apremilast Accord indeholder det aktive stof 'apremilast'. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes phosphodiesterase 4-hæmmere, som hjælper med at reducere inflammation.

Anvendelse

Apremilast Accord anvendes til at behandle voksne med de følgende sygdomme:

- Aktiv psoriasis arthritis - hvis du ikke kan bruge en anden lægemiddelttype, der kaldes 'sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler' (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs) eller hvis du har prøvet et af disse lægemidler, og det ikke virkede.
- Moderat til svær kronisk plaque psoriasis - hvis du ikke kan bruge en af de følgende behandlinger, eller hvis du har prøvet en af disse behandlinger uden virkning:
 - fototerapi - en behandling, hvor visse hudområder eksponeres over for ultraviolet lys
 - systemisk behandling - en behandling, der påvirker hele kroppen i stedet for kun ét lokalt område, såsom 'ciclosporin', 'methotrexat' eller 'psoralen'.
- Behcets sygdom – til behandling af mundsårene som er et almindeligt problem for personer med denne sygdom.

Hvad er psoriasis arthritis?

Psoriasis arthritis er en inflammatorisk ledsygdom, sædvanligvis ledsaget af psoriasis, en inflammatorisk hudsygdom.

Hvad er plaque psoriasis?

Psoriasis er en inflammatorisk hudsygdom, der forårsager røde, skallende, tykke, kløende, smertefulde pletter på huden, og som også kan påvirke hårbunden og neglene.

Hvad er Behcets sygdom?

Behcets sygdom er en sjælden type inflammatorisk sygdom, som påvirker mange dele af kroppen. Det mest almindelige problem er mundsår.

Sådan virker Apremilast Accord

Psoriasis arthritis, psoriasis og Behcets sygdom er normalt sygdomme, der varer hele livet, og de kan ikke på nuværende tidspunkt helbredes. Apremilast Accord virker ved at reducere aktiviteten af et enzym i kroppen, der kaldes 'phosphodiesterase 4', som er involveret i inflammationsprocessen. Ved at reducere aktiviteten af dette enzym, kan Apremilast Accord hjælpe med at kontrollere inflammationen forbundet med psoriasis arthritis, psoriasis og Behcets sygdom, og dermed reducere tegnene og symptomerne på disse sygdomme.

Ved psoriasis arthritis kan behandling med Apremilast Accord føre til en forbedring af de hævede og smertefulde led, og det kan forbedre den generelle fysiske funktion.

Ved psoriasis kan behandlingen med Apremilast Accord føre til en reduktion i psoriatiske hudpletter samt andre tegn og symptomer for sygdommen.

Ved Behcets sygdom reducerer behandling med Apremilast Accord antallet af mundsår og kan få dem til at forsvinde helt. Det kan også reducere den forbundne smerte.

Apremilast Accord har også vist sig at forbedre livskvaliteten for patienter med psoriasis, psoriasis arthritis og Behcets sygdom. Dette betyder, at den påvirkning, din sygdom har på daglige aktiviteter, forhold og andre faktorer bør være mindre end før.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Apremilast Accord

Tag ikke Apremilast Accord:

- hvis du er allergisk over for apremilast eller et af de øvrige indholdsstoffer i Apremilast Accord (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Apremilast Accord.

Depression og selvmordstanker

Fortæl din læge, før du starter Apremilast Accord, hvis du lider af depression, der bliver værre med selvmordstanker.

Du eller din omsorgsperson skal også fortælle din læge med det samme om eventuelle ændringer i adfærd eller humør, følelse af depression og selvmordstanker, du måtte have efter indtagelse af Apremilast Accord.

Svære nyreproblemer

Hvis du har alvorlige nyreproblemer, vil din dosis være anderledes – se punkt 3.

Hvis du er undervægtig

Tal med din læge, mens du tager Apremilast Accord hvis du oplever et uønsket vægttab.

Maveproblemer

Hvis du oplever alvorlig diarré, kvalme eller opkastning, skal du kontakte lægen.

Børn og unge

Apremilast Accord er ikke blevet undersøgt hos børn og unge. Derfor bør det ikke anvendes til børn og unge i alderen 17 år og derunder.

Brug af andre lægemidler sammen med Apremilast Accord

Fortæl det altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler samt vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at Apremilast Accord kan påvirke den måde, nogle andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Apremilast Accord virker på.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- rifampicin – et antibiotikum, der anvendes mod tuberkulose
- phenytoin, phenobarbital og carbamazepin - lægemidler, der anvendes til behandling af krampeanfald eller epilepsi
- prikbladet perikon – et naturlægemiddel mod let angst og depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er kun få oplysninger om Apremilast Accords virkning under graviditeten. Du bør ikke blive gravid, mens du tager dette lægemiddel, og du bør anvende en sikker præventionsmetode i løbet af behandlingen med Apremilast Accord.

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Du bør ikke anvende Apremilast Accord, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Apremilast Accord påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Apremilast Accord indeholder lactose

Apremilast Accord indeholder lactose (en form for sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Apremilast Accord

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der tages?

- Når du først begynder at tage Apremilast Accord, vil du modtage en 'pakning med indledende behandling', som indeholder alle de doser, der er opgivet i tabellen nedenfor.
- 'Pakningen med indledende behandling' er tydeligt etiketteret for at sikre, at du tager den korrekte tablet på det korrekte tidspunkt.
- Din behandling vil starte med en lavere dosis, og den vil øges gradvist i løbet af de første 6 dages behandling.
- 'Pakningen med indledende behandling' vil også indeholde nok tabletter til endnu 8 dage med den anbefalede dosis (dag 7 til 14).
- Den anbefalede dosis Apremilast Accord er 30 mg to gange dagligt efter titreringsfasen er gennemført- en 30 mg dosis om morgenen og en 30 mg dosis om aftenen med ca. 12 timers mellemrum sammen med eller uden mad.
- Dette er en daglig dosis på i alt 60 mg. Ved slutningen af dag 6 vil du have nået til denne anbefalede dosis.

- Når den anbefalede dosis er blevet nået, vil du kun få tabletter med styrken 30 mg i dine ordinerede pakninger. Du vil kun behøve at gå igennem dette trin med en gradvis dosisøgning én gang, selv hvis du genstarter behandlingen.

<u>Dag</u>	<u>Morgendosis</u>	<u>Aftendosis</u>	<u>Daglig dosis i alt</u>
Dag 1	10 mg (lyserød)	Du må ikke tage en dosis	10 mg
Dag 2	10 mg (lyserød)	10 mg (lyserød)	20 mg
Dag 3	10 mg (lyserød)	20 mg (brun)	30 mg
Dag 4	20 mg (brun)	20 mg (brun)	40 mg
Dag 5	20 mg (brun)	30 mg (beige)	50 mg
Dag 6 og fremover	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Personer med svære nyreproblemer

Hvis du har svære nyreproblemer, er den anbefalede dosis af Apremilast Accord 30 mg *én gang dagligt (morgendosis)*. Din læge vil tale med dig om hvordan din dosis skal øges, når du først begynder med at tage Apremilast Accord.

Hvordan og hvornår skal du tage Apremilast Accord?

- Apremilast Accord er til oral anvendelse.
- Slug tabletterne hele, helst med vand.
- Du kan tage tabletterne sammen med eller uden mad.
- Tag Apremilast Accord på omtrent det samme tidspunkt hver dag, én tablet om morgenen, og en tablet om aftenen.

Hvis din sygdom ikke er i bedring efter seks måneders behandling, skal du kontakte lægen.

Hvis du har taget for meget Apremilast Accord

Hvis du har taget for meget Apremilast Accord, bør du straks kontakte en læge eller tage på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage Apremilast Accord

- Hvis du har glemt en dosis af Apremilast Accord, skal du tage den så snart du husker på det. Hvis det er tæt på tidspunktet for din næste dosis, skal du blot springe den glemte dosis over. Tag den næste dosis til normal tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Apremilast Accord

- Du bør fortsætte med at tage Apremilast Accord, indtil lægen fortæller dig, at du skal stoppe.
- Du må ikke holde op med at tage Apremilast Accord, uden først at kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger – depression og selvmordstanker

Fortæl straks din læge om eventuelle ændringer i adfærd eller humør, følelse af depression, selvmordstanker eller selvmordsadfærd (dette er ikke almindeligt).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- kvalme

- hovedpine
- infektioner i de øvre luftveje såsom forkølelse, rindende næse, infektion i bihulerne

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hoste
- rygsmerter
- opkastning
- træthedsfølelse
- mavesmerter
- appetitløshed
- hyppige afføringer
- søvnbesvær (insomni)
- fordøjelsesbesvær eller halsbrand
- betændelse og hævelse af kanalerne i dine lunger (bronkitis)
- almindelig forkølelse (nasofaryngitis)
- depression
- migræne
- spændingshovedpine

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- udslæt
- nældefeber (urticaria)
- vægttab
- allergisk reaktion
- blødning i tarmen eller maven
- selvmordstanker eller -adfærd

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- svær allergisk reaktion (kan omfatte hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, som kan føre til vejrtræknings- eller synkebesvær)

Hvis du er 65 år eller ældre, kan du have en højere risiko for komplikationer med alvorlig diarré, kvalme og opkastning. Hvis dine maveproblemer bliver alvorlige, bør du tale med din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren eller på doseringskortet eller på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller udviser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Apremilast Accord indeholder:

- Aktivt stof: apremilast.
Apremilast Accord 10 mg filmovertrukne tabletter: hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg apremilast.
Apremilast Accord 20 mg filmovertrukne tabletter: hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg apremilast.
Apremilast Accord 30 mg filmovertrukne tabletter: hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat.

Filmovertrækket indeholder hypromellose (E464), titandioxid (E171), di-acetylerede monoglycerider (E472a), jernoxid, rød (E172).

Den filmovertrukne tablet med 20 mg indeholder også gul jernoxid (E172).

Den filmovertrukne tablet med 30 mg indeholder også gul jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Apremilast Accord 10 mg filmovertrukket tablet er en lyserød, diamantformet, bikonveks (udadbuet) filmovertrukket tablet, præget med "A1" på den ene side, og glat på den anden side. Tabletstørrelse på ca. 8×5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmovertrukket tablet er en brun, diamantformet, bikonveks (udadbuet) filmovertrukket tablet, præget med "A2" på den ene side, og glat på den anden side. Tabletstørrelse på ca. 10×6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmovertrukket tablet er en beige, diamantformet, bikonveks (udadbuet) filmovertrukket tablet præget med "A3" på den ene side, og glat på den anden side. Tabletstørrelse på ca. 12×6 mm.

Pakningsstørrelser

- Pakningen med den indledende behandling er en yderkarton, der indeholder 27 filmovertrukne tabletter: 4×10 mg tabletter, 4×20 mg tabletter og 19×30 mg tabletter.
- Standardpakningen for en måned indeholder 56×30 mg filmovertrukne tabletter eller perforerede enkelt dosisblister á 56×1×30 filmovertrukne tabletter.
- Standard multipakningen til tre måneder indeholder 168×30 mg filmovertrukne tabletter (3 pakninger á 56 stk.)

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tlf: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.