

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Otezla 10 mg filmovertrukne tabletter
Otezla 20 mg filmovertrukne tabletter
Otezla 30 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Otezla 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg apremilast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 57 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Otezla 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg apremilast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 114 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Otezla 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 171 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Otezla 10 mg filmovertrukne tabletter

Lyserød, diamantformet 10 mg filmovertrukket tablet med en længde på 8 mm, graveret med "APR" på den ene side og med "10" på den modsatte side.

Otezla 20 mg filmovertrukne tabletter

Brun, diamantformet 20 mg filmovertrukket tablet med en længde på 10 mm med "APR" graveret på den ene side og med "20" på den modsatte side.

Otezla 30 mg filmovertrukne tabletter

Beige, diamantformet 30 mg filmovertrukket tablet med en længde på 12 mm, graveret med "APR" på den ene side og med "30" på den modsatte side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Psoriasis arthritis

Otezla, 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

Otezla 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).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Otezla bør påbegyndes af specialister med erfaring i diagnose og behandling af psoriasis eller psoriasis arthritis.

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	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Hvis patienten glemmer en dosis, skal den næste dosis tages så snart som muligt. Hvis det er nær ved tidspunktet for deres 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. Hvis en patient ikke viser nogen tegn på terapeutisk virkning efter 24 uger, bør behandlingen revurderes. Patientens respons på behandlingen bør evalueres regelmæssigt.

Specielle populationer

Ældre patienter

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 AM-skemaet, som er anført i tabel 1, og at PM-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

Otezla 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.

Psykelige forstyrrelser

Apremilast er forbundet med en øget risiko for psykiske 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 psykiske symptomer, eller hvis der planlægges samtidig behandling med andre lægemidler, som kan forårsage psykiske 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 psykiske symptomer, eller selvmordstanker eller selvmordsforsøg registreres, anbefales det at seponere behandlingen med apremilast.

Svær nedsat nyrefunktion

Dosis af Otezla 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 norgestim. Apremilast kan administreres sammen med oral kontraktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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.

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.

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 er mave-tarm-sygdomme, herunder diarré (15,7 %) og kvalme (13,9 %). Bivirkningerne i mave-tarm-kanalen er for det meste lette til moderate i sværhedsgrad, med 0,3 % diarré og 0,3 % kvalme, der blev rapporteret som svære. Disse bivirkninger i mave-tarm-kanalen opstår generelt i løbet af de første 2 ugers behandling, og de går normalt væk i løbet af 4 uger. 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 almindelige bivirkninger, der fører til seponering i løbet af de første 16 ugers behandling, er diarré (1,7 %) og kvalme (1,5 %) (hyppighederne er baseret på fase III kliniske studier).

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 apremilastarmene i de fire fase III-studier af PsA (n = 1.945) eller de to fase III-studier af PSOR (n = 1.184) (største hyppighed fra hver datapool vises 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 $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Sammenfatning af bivirkninger i psoriasis arthritis (PsA) og/eller psoriasis (PSOR)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Bronkitis
		Infektion af de øvre luftveje
		Nasofaryngitis*
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit*
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Insomni Depression
	Ikke almindelig	Selv mordstanker og -adfærd
Nervesystemet	Almindelig	Migræne*
		Spændingshovedpine*
		Hovedpine*
Luftveje, thorax og	Almindelig	Hoste

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

*Mindst én af disse bivirkninger blev rapporteret som værende alvorlig

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 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.

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

Specielle populationer

Ældre patienter

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 eller PSOR med nedsat leverfunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion

I de kliniske studier af PsA eller PSOR 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 eller PSOR 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. Læger og sundhedspersonale 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 forøger intracellulære cAMP-niveauer, hvilket til gengæld nedregulerer det inflammatoriske respons ved at modulere expressionen 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 expressionen af proinflammatoriske gener, herunder generne for inducerbart nitrogenoxidsyntase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 og IL-8.

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/ug, 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-responsraterne 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

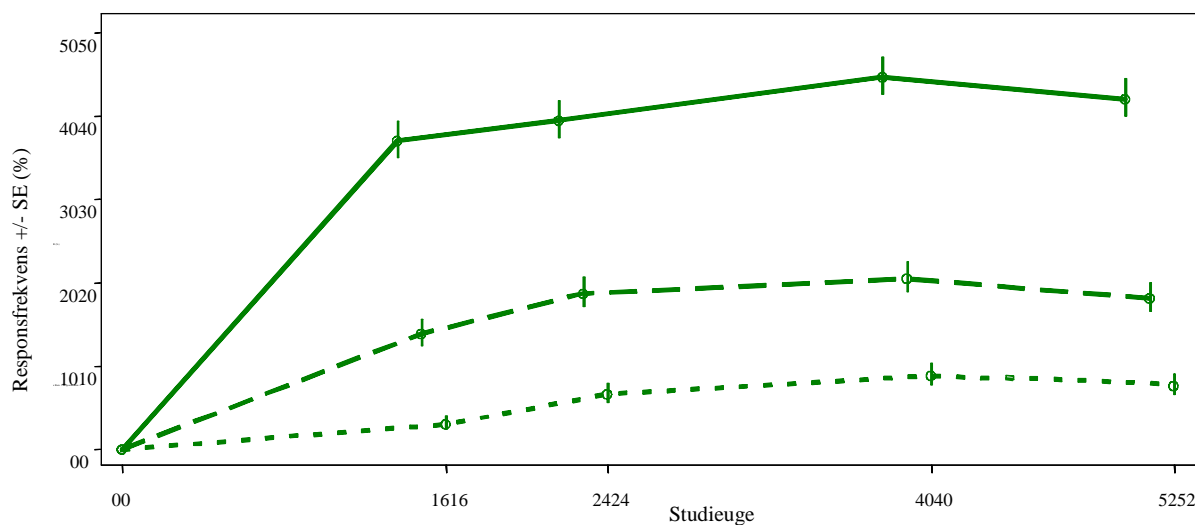
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>SAMLET</u>	
N^a	Placebo +/- DMARDs N = 168	Apremilast 30 mg to gange dagligt +/- DMARDs N = 168	Placebo +/- DMARDs N = 159	Apremilast 30 mg to gange dagligt +/- DMARDs N = 162	Placebo +/- DMARDs N = 169	Apremilast 30 mg to gange dagligt +/- DMARDs 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*)



Endepunkt	Endepunkt	n/m	n/m	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	ACR 70	15/497 (3,0)	15/497 (3,0)	22/497 (4,4)	20/497 (4,0)
		69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
			33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	

*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 uge 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 behandlingsfordel 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 helbredsundersøgelsesmedicinsk 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 sygdomskaraktistik (herunder varigheden af psoriasis sygdommen og patienter med tidligere psoriasis arthritis). Den kliniske fordel ved apremilast blev også vist uanset tidligere anvendelse af psoriasismedicin og respons på tidligere psoriasisbehandling. 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.

	<u>Tidspunkt</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Patienter, der opnåede PASI-75 efter uge 32</u>	<u>Patienter, der opnåede PASI-50 efter uge 32</u>
Procent ændring i PASI fra baseline, gennemsnit (%) ± SD^a	Uge 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Uge 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Uge 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Ændring i DLQI fra baseline, 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 apremilastbehandlingen. 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, NAPS) fra *baseline* hos patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebobehandlede patienter efter uge 16 ($p < 0,0001$ hhv. $p=0,052$). 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.

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 median tid (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 metabolisme, med en genfindning 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 patienter

Apremilast blev undersøgt hos unge og ældre raske personer. Eksponeringen 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 eksponeringen 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 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske 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. Niveaue for ingen observerede bivirkninger (no observed adverse effect level, NOAEL) for fertiliteten hos hanmus var over 50 mg/kg/dag, 3 gange den kliniske eksponering).

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 eksponering).

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 fodrodsknogler 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 eksponering).

I et embryoføtal udviklingsstudie af toksicitet hos aber førte orale doser på 20, 50, 200 og 1000 mg/kg/dag til en dosisrelateret forøgelse af prænatal tab (aborter) ved doseringer på 50 mg/kg/dag og derover. Ingen teststof-relateret virkning blev observeret ved prænatal 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 afvæning, 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 Hjælpemidler

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Lactosemonohydrat
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat.

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350)
Talcum
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 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Blistre af PVC/aluminiumsfolie indeholdende 27 filmovertrukne tabletter (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg filmovertrukne tabletter

Blistre af PVC/aluminiumsfolie indeholdende 14 filmovertrukne tabletter i pakningsstørrelser på 56 og 168 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

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/981/002 – pakningsstørrelse på 56 tabletter

EU/1/14/981/003 – pakningsstørrelse på 168 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. januar 2015

Dato for den seneste fornyelse:

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 ANSVARLIG 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

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holland

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderkarton med blister, der indeholder 2-ugers indledende behandling

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Otezla 10 mg filmovertukne tabletter
Otezla 20 mg filmovertukne tabletter
Otezla 30 mg filmovertukne tabletter
apremilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket 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)

Filmovertukket tablet

Pakning med indledende behandling

Hver pakning med 27 filmovertukne tabletter til et 2-ugers behandlingsprogram indeholder:

4 filmovertukne tabletter med 10 mg
4 filmovertukne tabletter med 20 mg
19 filmovertukne tabletter med 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 morgen dosering

Måne som symbol for aften dosering

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/981/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 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 (mærkning printet direkte på yderkartonen med den blanke blister forseget indeni).

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Otezla 10 mg tabletter
Otezla 20 mg tabletter
Otezla 30 mg tabletter

apremilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Otezla 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
168 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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/981/002 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/14/981/003 168 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Otezla 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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Otezla 30 mg tabletter
apremilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Otezla 10 mg filmovertrukne tabletter

Otezla 20 mg filmovertrukne tabletter

Otezla 30 mg filmovertrukne 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, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Virkning

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

Anvendelse

Otezla anvendes til at behandle voksne med de følgende sygdomme:

- **Aktiv psoriasis arthritis** - hvis du ikke kan bruge en anden lægemiddeltipe, 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 lokal område, såsom 'ciclosporin', 'methotrexat' eller 'psoralen'.

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.

Sådan virker Otezla

Psoriasis arthritis og psoriasis er normalt sygdomme, der varer hele livet, og de kan ikke på nuværende tidspunkt helbredes. Otezla 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 Otezla hjælpe med at kontrollere inflammationen forbundet med psoriasis arthritis og psoriasis, og dermed reducere tegnene og symptomerne på disse sygdomme.

Ved psoriasis arthritis fører behandlingen med Otezla til en forbedring af de hævede og smertefulde led, og det kan forbedre den generelle fysiske funktion.

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

Otezla har også vist sig at forbedre livskvaliteten for patienter med psoriasis og psoriasis arthritis. 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 Otezla

Tag ikke Otezla:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Otezla.

Symptomer, du skal være opmærksom på

Hvis din læge anser dig for at være undervægtig, og du observerer en utilsigtet nedgang i legemsvægt, mens du bliver behandlet med Otezla, skal du kontakte lægen.

Hvis du har svære nyreproblemer, er den anbefalede dosis af Otezla 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 Otezla.

Før du påbegynder behandling med Otezla, skal du fortælle det til lægen, hvis du lider af symptomer på forværret depression med selvmordstanker eller -adfærd, især hvis du tager andre lægemidler, fordi nogle af disse kan øge sandsynligheden for disse bivirkninger. Du eller din omsorgsperson skal også straks underrette lægen om eventuelle ændringer i adfærd eller humør og om eventuelle selvmordstanker, du måtte have. Du kan også opleve søvnløshed eller forstemthed.

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

Børn og unge

Otezla 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 anden medicin sammen med Otezla

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at Otezla kan påvirke den måde, nogle andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Otezla 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 Otezlas 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 Otezla. Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælk. Du bør ikke anvende Otezla, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Otezla påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Otezla indeholder lactose

Otezla 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 Otezla

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 Otezla, 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 Otezla 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.

Dag	Morgendosis	Aftendosis	Daglig dosis i alt
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 Otezla 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 Otezla.

Hvordan og hvornår skal du tage Otezla?

- Otezla er til oral anvendelse.
- Slug tabletterne hele, helst med vand.
- Du kan tage tabletterne sammen med eller uden mad.
- Tag Otezla 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 Otezla

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

Hvis du har glemt at tage Otezla

- Hvis du har glemt en dosis af Otezla, 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 Otezla

- Du bør fortsætte med at tage Otezla, indtil lægen fortæller dig, at du skal stoppe.
- Du må ikke holde op med at tage Otezla, 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 al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af selvmordstanker og -adfærd (herunder selvmord). Du bedes straks underrette lægen om en eventuel følelse af depression, selvmordstanker eller -adfærd, som du måtte have. Du kan også opleve søvnløshed (almindelig) eller forstemthed (almindelig).

Meget almindelig bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré
- kvalme

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

- hoste
- rygsmerter
- opkastning
- træthedsfølelse
- mavesmerter
- appetitløshed
- hyppige afføringer
- søvnbesvær (insomni)
- fordøjelsesbesvær eller halsbrand

- hovedpine, migræne eller spændingshovedpine
- infektioner i de øvre luftveje såsom forkølelse, rindende næse, sinusinfektion.
- betændelse og hævelse af kanalerne i dine lunger (bronkitis).
- almindelig forkølelse (nasofaryngitis)
- depression

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

- 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.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller udviser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Otezla indeholder:

- Aktivt stof: apremilast.
- Otezla 10 mg filmovertrukne tabletter: hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg apremilast.
- Otezla 20 mg filmovertrukne tabletter: hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg apremilast.
- Otezla 30 mg filmovertrukne tabletter: hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: cellulose, mikrokrystallinsk, lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat.
- Filmovertrækket indeholder poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), - macrogol (3350), talcum, jernoxid, rød (E172).
- Den filmovertrukne tablet med 20 mg indeholder også jernoxid, gul (E172).

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

Udseende og pakningsstørrelser

Otezla 10 mg filmovertrukket tablet er en lyserød, diamantformet, filmovertrukket tablet med ”APR” graveret på den ene side, og ”10” på den modsatte side.

Otezla 20 mg filmovertrukket tablet er en brun, diamantformet, filmovertrukket tablet med ”APR” graveret på den ene side, og ”20” på den modsatte side.

Otezla 30 mg filmovertrukket tablet er en beige, diamantformet, filmovertrukket tablet med ”APR” graveret på den ene side, og ”30” på den modsatte side.

Pakningsstørrelser

- Pakningen med den indledende behandling er en yderkarton, der indeholder 27 filmovertrukne tabletter: 4 x 10 mg tabletter, 4 x 20 mg tabletter og 19 x 30 mg tabletter.
- Standardpakningen for en måned indeholder 56 x 30 mg filmovertrukne tabletter.
- Standardpakningen for tre måneder indeholder 168 x 30 mg filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

Fremstiller

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

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>.