

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otezla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Otezla 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Otezla 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg apremilast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én filmdrasjert tablett inneholder 57 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Otezla 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg apremilast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én filmdrasjert tablett inneholder 114 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 30 mg apremilast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én filmdrasjert tablett inneholder 171 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Otezla 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, diamantformet 10 mg filmdrasjert tablett, 8 mm lang, preget med "APR" på den ene siden og "10" på den andre siden.

Otezla 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Brun, diamantformet 20 mg filmdrasjert tablett, 10 mm lang, preget med "APR" på den ene siden og "20" på den andre siden.

Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Beige, diamantformet 30 mg filmdrasjert tablett, 12 mm lang, preget med "APR" på den ene siden og "30" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Psoriasisartritt

Otezla, alene eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons eller som har vært intolerante ved tidligere DMARD-behandling (se pkt. 5.1).

Psoriasis

Otezla er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på, eller har en kontraindikasjon eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA).

Behcets sykdom

Otezla er indisert til behandling av voksne pasienter med sår i munnen assosiert med Behcets sykdom (BD), som er aktuelle for systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Otezla skal innledes av spesialister med erfaring innen diagnostisering og behandling av psoriasis, psoriasisartritt eller Behcets sykdom.

Dosering

Den anbefalte dosen av apremilast er 30 mg tatt oralt to ganger daglig, med ca. 12 timers mellomrom (morgen og kveld), uten restriksjoner med hensyn til mat. Det kreves en titreringsplan ved oppstart, som vist nedenfor i tabell 1. Retitrering etter innledende titrering er ikke nødvendig.

Tabell 1. Doseitreringsplan

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 og deretter	
Morgen	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld	Morgen	Kveld
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Hvis pasienten glemmer en dose, skal neste dose tas så snart som mulig. Hvis det snart er tid for neste dose, skal den glemte dosen ikke tas, og neste dose skal tas til vanlig tid.

I pivotale studier ble den beste bedringen observert de første 24 ukene med behandling for PsA og PSOR og de første 12 ukene med behandling for Behcets sykdom. Dersom en pasient ikke viser tegn på terapeutisk effekt etter denne tidsperioden, bør behandlingen revurderes. Pasientens respons på behandlingen bør evalueres regelmessig.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig hos denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Apremilastdosen skal reduseres til 30 mg én gang daglig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/minutt estimert med Cockcroft-Gault-formelen). For

dosetitrering ved oppstart hos denne gruppen, anbefales det at apremilast titreres ved bruk av kun morgendosene i tabell 1 og at kveldsdosene utelates (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av apremilast hos barn i alderen 0 til 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Otezla er til oral bruk. De filmdrasjerte tablettene skal svelges hele, og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diaré, kvalme og oppkast

Det har vært rapporter etter markedsføring om alvorlig diaré, kvalme og oppkast forbundet med bruk av apremilast. De fleste tilfellene inntraff i løpet av de første ukene av behandlingen. I noen tilfeller ble pasientene innlagt på sykehus. Pasienter over 65 år kan ha høyere risiko for komplikasjoner. Hvis pasientene utvikler alvorlig diaré, kvalme eller oppkast, kan seponering av behandlingen med apremilast være nødvendig.

Psykiatriske lidelser

Apremilast er forbundet med en økt risiko for psykiatriske lidelser slik som insomni og depresjon. Tilfeller av suicidal ideasjon og atferd, inkludert selvmord, har vært observert hos pasienter med eller uten sykehistorie med depresjon (se pkt. 4.8). Risikoene og fordelene ved å starte eller fortsette behandling med apremilast bør vurderes nøye hvis pasientene rapporterer tidligere eller eksisterende psykiatriske symptomer, eller hvis samtidig behandling med andre legemidler som med sannsynlighet kan forårsake psykiatriske episoder, er planlagt. Pasienter og omsorgspersoner skal instrueres om å varsle forskriver om alle endringer i atferd eller sinnstilstand og enhver suicidal ideasjon. Hvis pasientene lider av nye eller forverrede psykiatriske symptomer, eller suicidal ideasjon eller selvmordsforsøk blir påvist, anbefales det å avbryte behandlingen med apremilast.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Dosen av Otezla bør reduseres til 30 mg én gang daglig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Undervektige pasienter

Pasienter som er undervektige ved behandlingsstart bør få sjekket kroppsvekten regelmessig. Ved uforklarlig og klinisk signifikant vekttap, bør disse pasientene undersøkes av helsepersonell, og seponering av behandlingen bør vurderes.

Laktoseinnhold

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av den sterke cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-enzyminduktoren rifampicin medførte redusert systemisk eksponering for apremilast, som kan medføre tap av effekt av apremilast. Bruk av sterke CYP3A4-enzyminduktorer (f.eks. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt) sammen med apremilast er derfor ikke anbefalt. Samtidig bruk av apremilast og gjentatte doser med rifampicin medførte en reduksjon i areal under konsentrasjon-tid-kurven (AUC) på ca. 72 % og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) på ca. 43 % for apremilast. Apremilasteksponeringen reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) og kan medføre redusert klinisk respons.

I kliniske studier har apremilast blitt gitt samtidig med topisk behandling (inkludert kortikosteroider, tjæresjampo og salisylsyrepreparater til bruk i hodebunnen) og UVB-lysbehandling.

Det var ingen klinisk relevante interaksjoner mellom ketokonazol og apremilast. Apremilast kan gis samtidig med en potent CYP3A4-hemmer som ketokonazol.

Det var ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom apremilast og metotreksat hos psoriasisartrittpasienter. Apremilast kan gis samtidig med metotreksat.

Det var ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom apremilast og orale antikonseptiva inneholdende etinyløstradiol og norgestimat. Apremilast kan gis samtidig med orale antikonseptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Graviditet skal utelukkes før behandling kan starte. Fertile kvinner skal bruke en effektiv prevensjonsmetode for å unngå graviditet under behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av apremilast hos gravide kvinner.

Apremilast er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Effekter av apremilast på drektighet omfattet embryoføtalt tap hos mus og aper, og redusert fostervekt og forsinket ossifikasjon hos mus ved doser høyere enn anbefalte høyeste dose hos mennesker. Ingen slike effekter ble observert ved eksponering hos dyr som var 1,3 ganger klinisk eksponering (se pkt. 5.3).

Amming

Apremilast ble påvist i melk hos diegivende mus (se pkt. 5.3). Det er ukjent om apremilast, eller dets metabolitter, blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, og apremilast skal derfor ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata fra mennesker. I dyrestudier med mus ble det ikke observert negative effekter på fertilitet hos hanner ved et eksponeringsnivå på 3 ganger klinisk eksponering og hos hunner ved et eksponeringsnivå tilsvarende klinisk eksponering. For prekliniske fertilitetsdata, se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apremilast har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene av apremilast i PsA og PSOR er gastrointestinale (GI) sykdommer, inkludert diaré (15,7 %) og kvalme (13,9 %). De andre vanligst rapporterte bivirkningene omfatter øvre luftveisinfeksjoner (8,4 %), hodepine (7,9 %) og spenningshodepine (7,2 %) som vanligvis er lette eller moderate i alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av apremilast ved Behcets sykdom er diaré (41,3 %), kvalme (19,2 %), hodepine (14,4 %), øvre luftveisinfeksjon (11,5 %), smerter i øvre abdomen (8,7 %), oppkast (8,7 %) og rygg smerter (7,7 %), og er vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad.

De gastrointestinale bivirkningene oppstår generelt i løpet av de to første behandlingsukene, og går vanligvis over i løpet av fire uker.

Overfølsomhetsreaksjoner observeres som mindre vanlige (se pkt. 4.3).

Bivirkningstabell

Bivirkningene observert hos pasienter behandlet med apremilast er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens for alle bivirkninger. Innenfor hvert organklassesystem og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene ble fastslått ut fra data fra det kliniske utviklingsprogrammet for apremilast og etter markedsføring. Frekvensen av bivirkningene er som rapportert i apremilastgruppene i de fire fase III-studiene ved PsA (n = 1945) eller de to fase III-studiene ved PSOR (n = 1184), og i fase III-studien ved Behcets sykdom (n = 207) (den høyeste frekvensen fra hver datagruppe er presentert i tabell 2).

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Sammendrag av bivirkninger ved psoriasisartritt (PsA), psoriasis (PSOR) og Behcets sykdom

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon ^a
	Vanlige	Bronkitt Nasofaryngitt*
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt*
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomni Depresjon
	Mindre vanlige	Suicidal ideasjon og atferd

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine* ^a
	Vanlige	Migrane*
		Spenningshodepine*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré*
		Kvalme*
	Vanlige	Oppkast*
		Dyspepsi
		Hyppig avføring
		Smerter i øvre abdomen*
		Gastroøsofagal reflukssykdom
Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning	
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
		Urticaria
	Ikke kjent	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue (tretthet)
Undersøkelser	Mindre vanlige	Vekttap

*Minst én av disse bivirkningene ble rapportert som alvorlig

^a Frekvens rapportert som vanlige ved PSA og PSOR

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Psykiatriske lidelser

I kliniske studier og erfaring etter markedsføring ble mindre vanlige tilfeller av suicidal ideasjon og atferd rapportert, mens utført selvmord ble rapportert etter markedsføring. Pasienter og omsorgspersoner skal instrueres om å varsle forskriver om enhver suicidal ideasjon (se pkt. 4.4).

Vekttap

Pasientens vekt ble målt rutinemessig i kliniske studier. Gjennomsnittlig observert vekttap hos PsA- og PSOR-pasienter behandlet i inntil 52 uker med apremilast var 1,99 kg. Totalt 14,3 % av pasientene som fikk apremilast hadde et observert vekttap på 5-10 %, mens 5,7 % av pasientene som fikk apremilast hadde observert vekttap over 10 %. Ingen av disse pasientene hadde åpenbare kliniske følger av vekttapet. Totalt 0,1 % av pasientene behandlet med apremilast seponerte som følge av bivirkningen vekttap. Gjennomsnittlig observert vekttap hos Behcets sykdom-pasienter behandlet med apremilast i 52 uker var 0,52 kg. Totalt 11,8 % av pasientene som mottok apremilast hadde observert et vekttap på mellom 5-10 %, mens 3,8 % av pasientene som mottok apremilast hadde observert et vekttap større enn 10 %. Ingen av disse pasientene har åpenbare kliniske konsekvenser som følge av vekttapet. Ingen av pasientene avbrøt studien grunnet vekttap som bivirkning.

Se ytterligere advarsel i pkt. 4.4 for pasienter som er undervektige ved behandlingsstart.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Erfaring etter markedsføring tyder på at eldre pasienter ≥ 65 år kan ha høyere risiko for komplikasjoner med alvorlig diaré, kvalme og oppkast (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerheten av apremilast ble ikke undersøkt hos PsA-, PSOR- eller Behcets sykdom-pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I de kliniske PsA-, PSOR- og Behcets sykdom-studiene ble det observert sammenlignbar sikkerhetsprofil hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Sikkerheten av apremilast ble ikke undersøkt hos PsA-, PSOR- eller Behcets sykdom-pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Apremilast ble undersøkt hos friske forsøkspersoner i en maksimal total døgndose på 100 mg (gitt som 50 mg to ganger daglig) i 4,5 dager, uten holdepunkter for dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling innledes. Ved en overdosering anbefales symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA32

Virkningsmekanisme

Apremilast er en oral, småmolekylær fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmer, som virker intracellulært ved å modulere et nettverk av proinflammatoriske og antiinflammatoriske mediatorer. PDE4 er en syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-spesifikk PDE og dominerende PDE i inflammatoriske celler. PDE4-hemming øker intracellulært cAMP-nivå, som igjen nedregulerer inflammatorisk respons ved å modulere uttrykk av TNF- α , IL-23, IL-17 og andre inflammatoriske cytokiner. Syklisk AMP modulerer også nivået av antiinflammatoriske cytokiner som IL-10. Disse pro- og antiinflammatoriske mediatorne er involvert ved psoriasisartritt og psoriasis.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier med pasienter med psoriasisartritt modulerte apremilast i signifikant grad, men hemmet ikke fullstendig, plasmaproteinnivået av IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 og TNF- α . Etter 40 ukers behandling med apremilast var det en reduksjon i plasmaproteinnivået av IL-17 og IL-23, og en økning av IL-10. I kliniske studier hos pasienter med psoriasis reduserte apremilast epidermistykkelsen i lesjonsområder, inflammatorisk celleinfiltrering og uttrykk av proinflammatoriske gener, inkludert de for induserbar nitrogenoksidsyntase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 og IL-8. I kliniske studier hos pasienter med Behcets sykdom, behandlet med

apremilast, var det en signifikant positiv kobling mellom endring i plasma TNF-alpha og klinisk effekt, målt i antall sår i munnen.

Apremilast administrert i doser opptil 50 mg to ganger daglig forlenget ikke QT-tiden hos friske forsøkspersoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Psoriasisartritt

Sikkerhet og effekt av apremilast ble evaluert i 3 multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) med tilsvarende design hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) til tross for tidligere behandling med småmolekylære eller biologiske DMARDs. Totalt 1493 pasienter ble randomisert og behandlet med placebo, 20 mg apremilast eller 30 mg apremilast gitt oralt to ganger daglig.

Pasientene i disse studiene hadde hatt diagnosen PsA i minst 6 måneder. Én kvalifiserende psoriasisshudlesjon (minst 2 cm i diameter) var også påkrevd i PALACE 3. Apremilast ble brukt som monoterapi (34,8 %) eller i kombinasjon med stabile doser av småmolekylære DMARDs (65,2 %). Pasientene fikk apremilast i kombinasjon med én eller flere av følgende: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg/uke, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/døgn, 9,0 %) og leflunomid (LEF, ≤ 20 mg/døgn, 7,4 %). Samtidig behandling med biologiske DMARDs, inkludert TNF-blokkere, var ikke tillatt. Pasienter med hver av PsA-subtypene ble inkludert i de 3 studiene, inkludert symmetrisk polyartritt (62,0 %), asymmetrisk oligoartritt (26,9 %), distal interfalang (DIP) leddgikt (6,2 %), arthrites mutilans (2,7 %) og dominerende spondylitt (2,1 %). Pasienter med underliggende entesopati (63 %) eller underliggende daktylitt (42 %) ble inkludert. Totalt 76,4 % av pasientene var tidligere behandlet med kun småmolekylære DMARDs, og 22,4 % av pasientene var tidligere behandlet med biologiske DMARDs, inkludert 7,8 % som hadde hatt behandlingssvikt med en tidligere biologisk DMARD. Median varighet av PsA-sykdom var 5 år.

Basert på studiedesignet ble pasienter med ømme og hovne ledd som ikke var bedret med minst 20 %, ansett som ikke-respondere i uke 16. Placebopasienter som ble ansett som ikke-respondere, ble rerandomisert blindet 1:1 til 20 mg apremilast to ganger daglig eller 30 mg apremilast to ganger daglig. I uke 24 ble alle gjenværende placebobehandlede pasienter satt over på 20 mg apremilast eller 30 mg apremilast to ganger daglig. Etter 52 ukers behandling kunne pasientene fortsette med åpen behandling med 20 mg eller 30 mg apremilast i langtidsforlengelsen av studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3, med en total behandlingsvarighet på opptil 5 år (260 uker).

Det primære endepunktet var prosentandel av pasienter som oppnådde "American College of Rheumatology" (ACR) 20-respons i uke 16.

Behandling med apremilast medførte signifikant bedring av tegn og symptomer på PsA, vurdert ved ACR 20-responskriteriene, sammenlignet med placebo i uke 16. Andelen av pasienter med ACR 20/50/70 (respons i studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3, og sammenslåtte data for studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3) ved 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 16 er vist i tabell 3. ACR 20/50/70-respons vedvarte i uke 24.

Hos pasienter som først ble randomisert til behandling med 30 mg apremilast to ganger daglig, vedvarte ACR 20/50/70-responsandel til uke 52 for studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 vurdert samlet (figur 1).

Tabell 3. Andel av pasienter med ACR-respons i studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 hver for seg og samlet, i uke 16

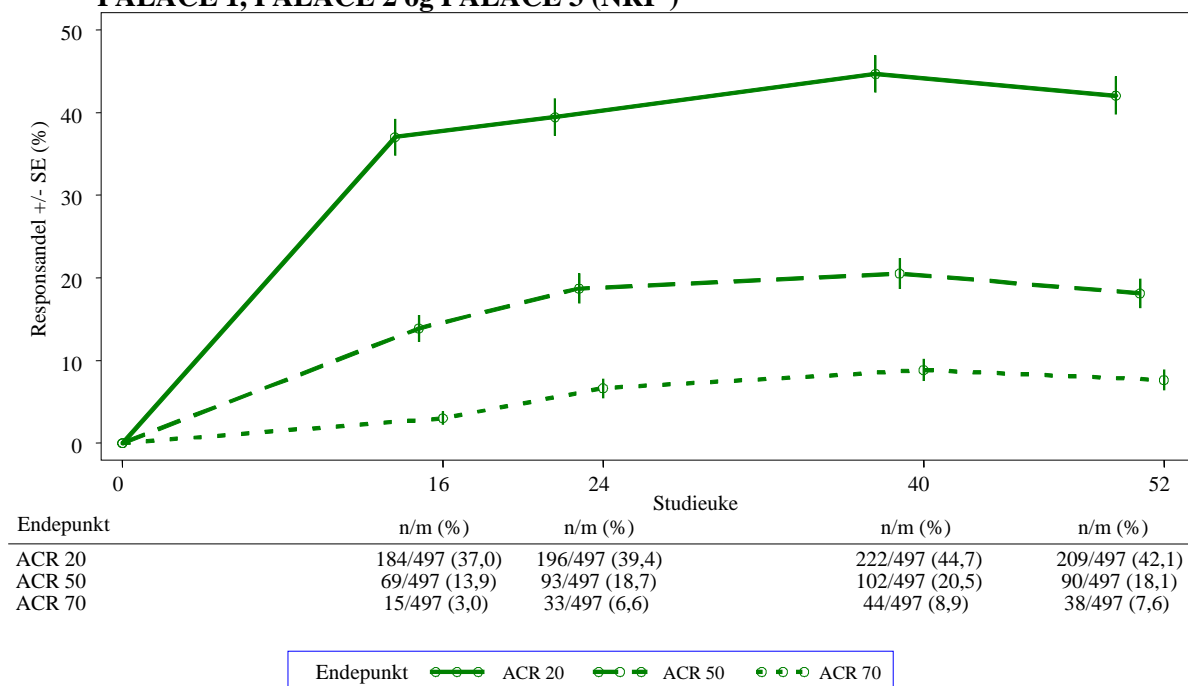
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMLET	
	Placebo +/- DMARDs n=168	Apremilast 30 mg to ganger daglig +/- DMARDs n=168	Placebo +/- DMARDs n=159	Apremilast 30 mg to ganger daglig +/- DMARDs n=162	Placebo +/- DMARDs n=169	Apremilast 30 mg to ganger daglig +/- DMARDs n=167	Placebo +/- DMARDs n=496	Apremilast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

^a n er antall pasienter randomisert og behandlet

Figur 1. Andel av ACR 20/50/70-respondere til og med uke 52 i samleanalysen av studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 (NRI*)



*NRI: Ikke-responderimputasjon. Forsøkspersoner som avbrøt før tidspunktet og forsøkspersoner som ikke hadde tilstrekkelige data til en endelig bestemmelse av responsstatus ved tidspunktet regnes som ikke-respondere.

Av 497 pasientene som først ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, fikk 375 (75 %) pasienter fortsatt denne behandlingen i uke 52. Hos disse pasientene var ACR 20/50/70-respons i uke 52 henholdsvis 57 %, 25 % og 11 %. Blant de 497 pasientene som først ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, gikk 375 pasienter (75 %) videre til langtidsforlengelsen av studiene, og av disse sto 221 pasienter (59 %) fortsatt på denne behandlingen i uke 260. ACR-respons vedvarte i de åpne langtidsforlengelsene av studiene med opptil 5 års varighet.

Respons observert i apremilastgruppen var tilsvarende hos pasienter som samtidig fikk eller ikke fikk DMARDs, inkludert MTX. Pasienter tidligere behandlet med DMARDs eller biologiske legemidler som fikk apremilast oppnådde større ACR 20-respons i uke 16 enn pasienter som fikk placebo.

Tilsvarende ACR-respons ble observert hos pasienter med ulike PsA-subtyper, inkludert DIP. Antall pasienter med subtypene arthritis mutilans eller dominerende spondylitt var for lavt til å gi en relevant vurdering.

I PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 var bedring på skalaen Disease Activity Scale (DAS) 28 C-reaktivt protein (CRP) og andelen av pasienter som oppnådde et modifisert PsA-responskriterium (PsARC) større i apremilastgruppen sammenlignet med placebo i uke 16 (henholdsvis nominell p-verdi $p \leq 0,0004$ og p-verdi $\leq 0,0017$). Disse bedringene vedvarte i uke 24. Hos pasienter som fortsatt fikk den apremilastbehandlingen de var blitt randomisert til ved studiestart, vedvarte DAS28(CRP)-skåren og PsARC-responsen til uke 52.

I uke 16 og 24 ble det sett bedring i parametre for perifere aktivitetskarakteristika ved psoriasisartritt (f.eks. antall hovne ledd, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesititt) og i hudmanifestasjonene av psoriasis hos apremilastbehandlede pasienter. Hos pasienter som fortsatt fikk den apremilastbehandlingen de var blitt randomisert til ved studiestart, vedvarte bedringen til uke 52.

Klinisk respons vedvarte i samme parametre for perifer aktivitet og i hudmanifestasjonene av psoriasis i de åpne forlengelsesstudiene med opptil 5 års behandling.

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Apremilastbehandlede pasienter viste statistisk signifikant bedring i fysisk funksjon, vurdert ved endring fra baseline av funksjonshemmingsindeksen i spørreskjemaet Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), sammenlignet med placebo i uke 16 i PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 og i studiene vurdert samlet. Bedring i HAQ-DI-skår vedvarte i uke 24.

Hos pasienter som først ble randomisert til behandling med 30 mg apremilast to ganger daglig, var endringen fra baseline i HAQ-DI-skår i uke 52 $-0,333$ i gruppen med 30 mg apremilast to ganger daglig i en samlet analyse av den åpne fasen i studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3.

I studiene PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 ble det vist signifikant bedring i helse relatert livskvalitet, målt som endring fra baseline i delen vedrørende fysisk funksjonsevne i spørreskjemaet Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2) og i spørreskjemaet Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-fatigue), hos pasienter behandlet med apremilast sammenlignet med placebo i uke 16 og 24. Hos pasienter som fortsatt sto på den apremilastbehandlingen de var blitt randomisert til ved studiestart, vedvarte bedringen i fysisk funksjon og FACIT-fatigue til uke 52.

Forbedret fysisk funksjon vurdert ved HAQ-DI- og SF36v2PF-domene- samt FACIT-fatigue-skår vedvarte i de åpne forlengelsesstudiene med opptil 5 års behandling.

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av apremilast ble undersøkt i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2) som inkluderte totalt 1257 pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med en kroppsoverflate (BSA)-involvering $\geq 10\%$, Psoriasisområde og alvorlighetsgradsindeks (PASI)-skår ≥ 12 , statisk total legeevaluering (Physician Global Assessment/sPGA) ≥ 3 (moderat eller alvorlig) som også var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling.

Disse studiene hadde et tilsvarende design til uke 32. I begge studier ble pasientene randomisert 2:1 til 30 mg apremilast to ganger daglig eller placebo i 16 uker (placebokontrollert fase), og fra uke 16-32 fikk alle pasienter 30 mg apremilast to ganger daglig (vedlikeholdsfase). I den randomiserte behandlingsseponeringsfasen (uke 32-52) ble pasienter opprinnelig randomisert til apremilast som oppnådde minst 75 % reduksjon i PASI-skår (PASI-75) (ESTEEM 1) eller 50 % reduksjon i PASI-

skår (PASI-50) (ESTEEM 2), rerandomisert i uke 32 til placebo eller 30 mg apremilast to ganger daglig. Pasienter som ble rerandomisert til placebo og hadde mistet PASI-75-respons (ESTEEM 1) eller mistet 50 % av PASI-bedringen i uke 32 sammenlignet med baseline (ESTEEM 2), ble igjen behandlet med 30 mg apremilast to ganger daglig. Pasienter som ikke hadde oppnådd ønsket PASI-respons i uke 32, eller som først ble randomisert til placebo, fortsatte med apremilast til uke 52. Bruk av lavpotente topiske kortikosteroider i ansikt, armhuler og lyske, tjæresjampo og/eller salisylsyrepreparater til bruk i hodebunnen var tillatt i hele studieperioden. I uke 32 fikk også personer som ikke oppnådde PASI-75-respons i ESTEEM 1 eller PASI-50-respons i ESTEEM 2, tillatelse til å bruke topisk psoriasisbehandling og/eller lysbehandling i tillegg til behandling med 30 mg apremilast to ganger daglig.

Etter 52 ukers behandling kunne pasientene fortsette med åpen behandling med 30 mg apremilast i langtidsforlengelsen av studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2 med en total behandlingsvarighet på opptil 5 år (260 uker).

I begge studier var det primære endepunktet andelen av pasienter som oppnådde PASI-75 i uke 16. Det viktigste sekundære endepunktet var andelen av pasienter som oppnådde sPGA-skår klar (0) eller nesten klar (1) i uke 16.

Gjennomsnittlig PASI-skår ved baseline var 19,07 (median 16,80), og andelen av pasienter med sPGA-skår 3 (moderat) eller 4 (alvorlig) ved baseline var henholdsvis 70,0 % og 29,8 %, med en gjennomsnittlig BSA-involvering på 25,19 % (median 21,0 %) ved baseline. Omtrent 30 % av pasientene hadde fått tidligere lysbehandling og 54 % hadde fått tidligere konvensjonell systemisk og/eller biologisk psoriasisbehandling (inkludert behandlingssvikt), hvorav 37 % hadde fått tidligere konvensjonell systemisk behandling og 30 % hadde fått tidligere biologisk behandling. Omtrent en tredjedel av pasientene hadde ikke fått tidligere lysbehandling, konvensjonell systemisk eller biologisk behandling. Totalt 18 % av pasientene hadde en anamnese med psoriasisartritt.

Andelen av pasienter som oppnådde PASI-50-, 75- og 90-respons og sPGA-skår fin (0) eller nesten fin (1), er presentert i tabell 4 nedenfor. Behandling med apremilast medførte signifikant bedring av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, vist som andelen av pasienter med PASI-75-respons i uke 16 sammenlignet med placebo. Klinisk bedring målt som sPGA, PASI-50- og PASI-90-respons ble også vist i uke 16. I tillegg viste apremilast behandlingseffekt ved flere manifestasjoner av psoriasis, inkludert kløe, neglesykdom, hodebunnsinvolvering og livskvalitetsmålinger.

Tabell 4. Klinisk respons i uke 16 i studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg to ganger daglig APR*	Placebo	30 mg to ganger daglig APR*
N	282	562	137	274
PASI^c-75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d fin eller nesten fin, 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)
Prosentvis endring i BSA^e (%), gjennomsnitt ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Endring i kløe VAS^f (mm), gjennomsnitt ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Endring i DLQI^g, gjennomsnitt ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Endring i SF-36 MCS^h, gjennomsnitt ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 for apremilast (APR) vs. placebo, unntatt for ESTEEM 2 PASI 90 og endring i SF-36 MCS, med henholdsvis p = 0,0042 og p = 0,0078.

^a FAS = Fullt analysesett

^b LOCF= Oppføring av siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

^c PASI = Psoriasisområde og alvorlighetsgradsindeks

^d sPGA = statisk total legeevaluering

^e BSA = Kroppsareal

^f VAS = Visuell analog skala; 0 = best, 100 = verst

^g DLQI = Dermatologisk livskvalitetsindeks; 0 = best, 30 = verst

^h SF-36 MCS = Medisinsk resultatstudie av kortfattet 36-punkts helseundersøkelse, sammendrag for mental komponent

Klinisk effekt av apremilast ble vist i flere undergrupper definert ved demografiske og kliniske sykdomsparametre ved baseline (inkludert sykdomsvarighet av psoriasis og pasienter med anamnese med psoriasisartritt). Klinisk effekt av apremilast ble også vist uavhengig av tidligere psoriasislegemiddelbruk og respons på tidligere psoriasisbehandling. Tilsvarende responsandeler ble observert i alle vektgrupper.

Respons på apremilast var rask, med signifikant større bedring i tegn og symptomer på psoriasis, inkludert PASI, hudplager/smerter og kløe, sammenlignet med placebo i uke 2. Generelt ble PASI-respons oppnådd innen uke 16 og vedvarte til uke 32.

I begge studier var gjennomsnittlig prosentvis bedring i PASI fra baseline stabil i den randomiserte behandlingsseponeringsfasen hos pasienter rerandomisert til apremilast i uke 32 (tabell 5).

Tabell 5. Vedvarende effekt hos forsøkspersoner randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 0 og rerandomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 32 til uke 52

	Tidspunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pasienter som oppnådde PASI-75 i uke 32	Pasienter som oppnådde PASI-50 i uke 32
Prosentvis endring i PASI fra baseline, gjennomsnitt (%) ± SD ^a	Uke 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Uke 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Uke 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Endring i DLQI fra baseline, gjennomsnitt ± SD ^a	Uke 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Uke 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Uke 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Andel av forsøkspersoner med hodebunns-psoriasis PGA (ScPGA) 0 eller 1, n/N (%) ^b	Uke 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Uke 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Uke 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Inkluderer forsøkspersoner rerandomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 32 med en baselineverdi og en verdi etter baseline i den evaluerte studieuken.

^b N er basert på forsøkspersoner med moderat eller mer hodebunnspsoriasis ved baseline som ble rerandomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig i uke 32. Forsøkspersoner med manglende data ble regnet som ikke-respondere.

I studien ESTEEM 1 hadde ca. 61 % av pasientene som ble rerandomisert til apremilast i uke 32 en PASI-75-respons i uke 52. Av pasientene med minst én PASI-75-respons som ble rerandomisert til placebo i uke 32 i en randomisert behandlingsseponeringsfase, var 11,7 % PASI-75-respondere i uke 52. Median tid til tap av PASI-75-respons hos pasientene som ble rerandomisert til placebo var 5,1 uker.

I studien ESTEEM 2 hadde ca. 80,3 % av pasientene som ble rerandomisert til apremilast i uke 32 en PASI-50-respons i uke 52. Av pasientene med minst én PASI-50-respons som ble rerandomisert til

placebo i uke 32, var 24,2 % PASI-50-respondere i uke 52. Median tid til tap av 50 % av PASI-bedringen i uke 32 var 12,4 uker.

Etter randomisert seponering fra behandling i uke 32 fikk ca. 70 % av pasientene i studie ESTEEM 1 og 65,6 % av pasientene i studie ESTEEM 2 tilbake PASI-75- (ESTEEM 1) eller PASI-50- (ESTEEM 2) respons etter gjenopptatt apremilastbehandling. På grunn av studiedesignet var varigheten av gjentatt behandling variabel, fra 2,6 til 22,1 uker.

I studien ESTEEM 1 fikk pasienter randomisert til apremilast ved studiestart som ikke oppnådde en PASI-75-respons i uke 32, tillatelse til samtidig bruk av topisk behandling og/eller UVB-lysbehandling i uke 32 til 52. Av disse pasientene oppnådde 12 % en PASI-75-respons i uke 52 med apremilast pluss topisk behandling og/eller lysbehandling.

I studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2 ble det observert signifikant bedring (reduksjon) av neglepsoriasis, målt som gjennomsnittlig prosentvis endring i Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) fra baseline, hos pasienter som fikk apremilast sammenlignet med pasienter som fikk placebo, i uke 16 (henholdsvis $p < 0,0001$ og $p = 0,0052$). Ytterligere bedring av neglepsoriasis ble observert i uke 32 hos pasienter behandlet kontinuerlig med apremilast.

I studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2 ble det observert signifikant bedring av hodebunnspsoriasis av minst moderat alvorlighetsgrad (≥ 3), målt som andel av pasienter som oppnådde Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment (ScPGA) fin (0) eller minimal (1) i uke 16, hos pasienter som fikk apremilast sammenlignet med pasienter som fikk placebo ($p < 0,0001$ for begge studier). Bedringen vedvarte vanligvis hos forsøkspersoner som ble rerandomisert til apremilast i uke 32 til uke 52 (tabell 5).

I studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2 ble det påvist signifikant bedring av livskvalitet målt som Dermatology Life Quality Index (DLQI) og SF-36v2MCS hos pasienter som fikk apremilast sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tabell 4). Bedring i DLQI vedvarte til uke 52 hos forsøkspersoner som ble rerandomisert til apremilast i uke 32 (tabell 5). I tillegg ble det i studie ESTEEM 1 oppnådd signifikant bedring i spørreskjemaet Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) hos pasienter som fikk apremilast sammenlignet med placebo.

Blant de 832 pasientene som først ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, gikk 443 pasienter (53 %) videre til de åpne forlengelsesstudiene av ESTEEM 1 og ESTEEM 2, og av disse sto 115 pasienter (26 %) fortsatt på behandling i uke 260. Generelt for pasienter som fortsatte med apremilast i de åpne forlengelsene av ESTEEM 1 og ESTEEM 2 vedvarte bedring i opptil 5 år for PASI-skår, påvirket BSA, kløe, negler og livskvalitet.

Langtidssikkerhet av 30 mg apremilast to ganger daglig hos pasienter med psoriasisartritt og psoriasis ble evaluert for en total behandlingsvarighet på opptil 5 år. Langtidserfaring i de åpne forlengelsesstudiene med apremilast var generelt sammenlignbar med studiene på 52 uker.

Behcets sykdom

Sikkerhet og effekt av apremilast ble evaluert i en fase 3, multisenter, randomisert, placebokontrollert studie (RELIEF) hos voksne pasienter med aktiv Behcets sykdom (BD) med sår i munnen. Pasientene var tidligere behandlet med minst ett ikke-biologisk BD-legemiddel for sår i munnen og ble kandidater for systemisk behandling. Samtidig behandling for BD var ikke tillatt. Studert populasjon oppfylte kriteriene for Internasjonal studiegruppe (International Study Group (ISG)) for BD med en sykehistorie med hud lesjoner (98,6 %), genitalsår (90,3 %), manifestasjoner i muskel og skjelett (72,5 %), øyne (17,4 %), sentralnervesystem (9,7 %) og mage og tarm (9,2 %), epididymitt (2,4 %) og vaskulær påvirkning (1,4 %). Pasienter med alvorlig BD, som defineres som mennesker med alvorlig, aktiv organpåvirkning (f.eks. meningoencefalitt eller aneurisme i pulmonalarterie), ble ekskludert.

Totalt 207 BD-pasienter ble randomisert 1:1 til å motta enten 30 mg apremilast to ganger daglig ($n = 104$), eller placebo ($n = 103$) i 12 uker (placebokontrollert fase), og fra uke 12 til 64 fikk alle pasientene 30 mg apremilast to ganger daglig (aktiv behandlingsfase). Pasientene var mellom 19 til 72

år gamle, med en gjennomsnittlig alder på 40 år. Gjennomsnittlig BD-varighet var 6,84 år. Alle pasienter hadde en historie med tilbakevendende sår i munnen, og de hadde minst to sår i munnen ved screening og randomisering. Gjennomsnittlig baseline-antall sår i munnen for henholdsvis apremilast- og placebogruppen var 4,2 og 3,9.

Primært endepunkt var arealet under kurven (AUC) for antall sår i munnen fra baseline til og med uke 12. Sekundære endepunkter inkluderte andre mål for sår i munnen: Visuell analog skala (VAS) for smerte ved sår i munnen, andel av pasienter som er sår i munnen-fri (fullstendig respons), tid fra såret i munnen oppsto til sårtilheling, og andel av pasienter som opplevde sårtilheling av sår i munnen ved uke 6 og som forblir sår i munnen-fri ved hvert besøk i minst 6 ekstra uker i løpet av den 12-ukers placebokontrollerte behandlingsfasen. Andre endepunkter inkludert Behcets syndrom aktivitetskår (BSAS), Behcets sykdom nåværende aktivitetskjema (BDCAF), inkludert BD nåværende aktivitetsindeksskår (BDCAI), pasientens oppfatning av sykdomsaktivitet, klinikerens samlede oppfatning av sykdomsaktivitet og BD-spørreundersøkelse om livskvalitet (BD QoL).

Måling av sår i munnen

30 mg apremilast to ganger daglig resulterte i betydelig forbedring av sår i munnen, som vist ved AUC for antall sår i munnen fra baseline til uke 12 ($p < 0,0001$), sammenlignet med placebo. Signifikant forbedring ved andre tiltak for sår i munnen ble målt ved uke 12.

Tabell 6. Klinisk effekt ved sår i munnen i uke 12 i RELIEF (ITT-populasjon)

Endepunkt ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg to ganger daglig (BID) N = 104
AUC ^b for antall sår i munnen fra baseline til og med uke 12 (MI)	LS gjennomsnitt 222,14	LS gjennomsnitt 129,54
Endring av smerter ved sår i munnen fra baseline, målt av VAS ^c i uke 12 (MMRM)	LS gjennomsnitt -18,7	LS gjennomsnitt -42,7
Andel av forsøkspersoner som oppnår tilheling av sår i munnen (sår i munnen-fri) innen uke 6, og som forblir sår i munnen-fri ved hvert besøk i minst 6 ekstra uker i løpet av den 12-ukers placebokontrollerte behandlingsfasen	4,9 %	29,8 %
Median tid (uker) til sår i munnen tilheles under placebokontrollert behandlingsfase	8,1 uker	2,1 uker
Andel av forsøkspersoner med komplett sår i munnen-respons ved uke 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Andel av forsøkspersoner med delvis sår i munnen-respons ^d ved uke 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = med hensikt å behandle; LS = minste kvadrater; MI = flere imputasjoner; MMRM = blandet effektmodell for gjentatte målinger; NRI = imputasjon uten respons; BID = to ganger daglig.

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

^b AUC = areal under kurven.

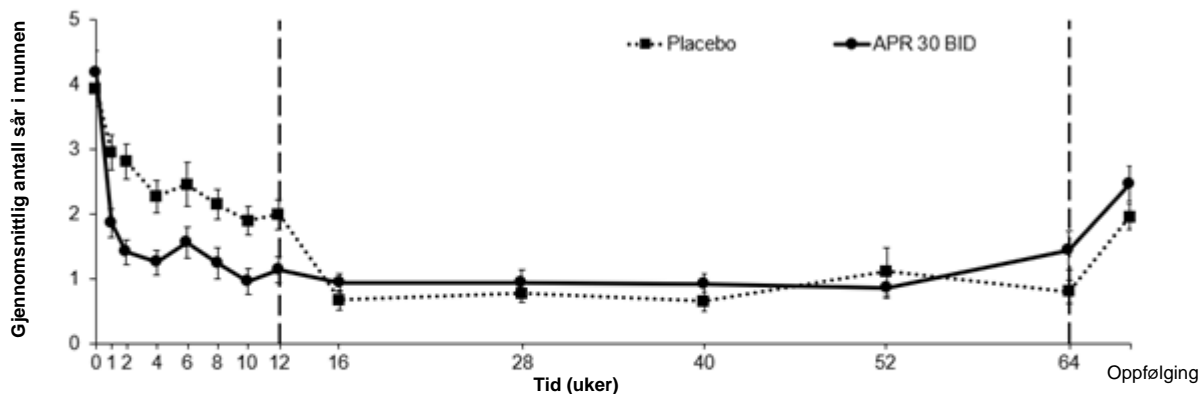
^c VAS = visuell analog skala; 0 = ingen smerte, 100 = verst tenkelige smerter.

^d Delvis sår i munnen-respons = antall sår i munnen redusert med ≥ 50 % etter baseline (eksplorativ analyse); nominell p-verdi – < 0,0001

Blant 104 pasienter opprinnelig randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, stod fortsatt 75 pasienter (ca. 72 %) på denne behandlingen ved uke 64. Signifikant reduksjon i gjennomsnittlige antall sår i munnen og smerte ved sår i munnen ble observert ved behandling med 30 mg apremilast to ganger daglig, sammenlignet med placebogruppen, ved hvert besøk, så tidlig som uke 1, til og med uke 12 for antall sår i munnen ($p \leq 0,0015$) og for smerte ved sår i munnen ($p \leq 0,0035$). Blant pasientene som fikk kontinuerlig behandling med apremilast, og som fortsatte i studien, ble forbedringer ved sår i munnen og reduksjon av smerte ved sår i munnen opprettholdt til og med uke 64 (figur 2 og 3).

Blant pasientene som opprinnelig ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, og som fortsatte i studien, var andelen av pasienter med komplett respons og delvis respons ved sår i munnen opprettholdt til og med uke 64 (henholdsvis 53,3 % og 76,0 %).

Figur 2. Gjennomsnittlig antall sår i munnen ved tidspunkt til og med uke 64 (ITT-populasjon; DAO (data som observert))



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

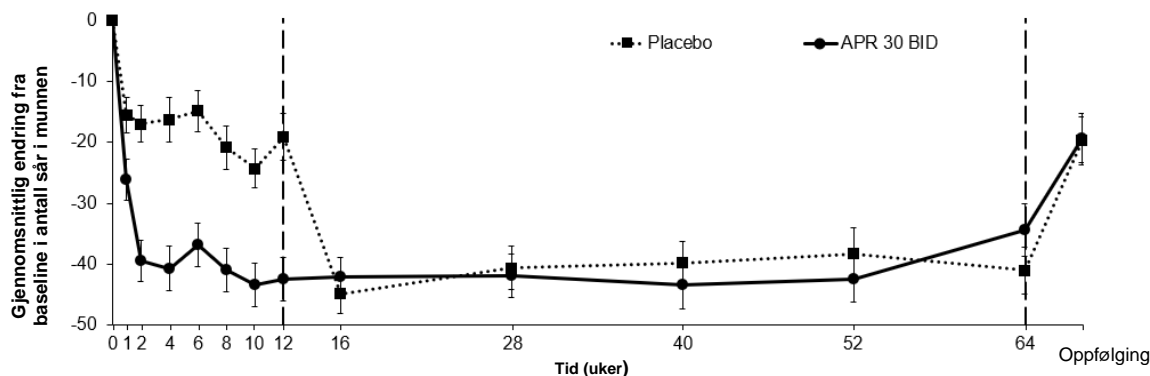
ITT = med hensikt å behandle; DAO = data som observert.

APR 30 BID = apremilast 30 mg to ganger daglig.

Merk: Placebo eller APR 30 mg BID angir behandlingsgruppen der pasienter ble randomisert. Pasienter i placebobehandlingsgruppe byttet til APR 30 BID i uke 12.

Oppfølgingstidspunktet var 4 uker etter pasienter fullførte uke 64, eller 4 uker etter at pasienter avsluttet behandling før uke 64.

Figur 3. Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall sår i munnen på visuell analog skala ved tidspunkt til og med uke 64 (ITT-populasjon; DAO)



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

APR 30 BID = apremilast to ganger daglig; ITT = med hensikt å behandle; DAO = data som observert

Merk: Placebo eller APR 30 mg BID angir behandlingsgruppen der pasienter ble randomisert. Pasienter i placebobehandlingsgruppe byttet til APR 30 BID i uke 12.

Oppfølgingstidspunktet var 4 uker etter pasienter fullførte uke 64, eller 4 uker etter at pasienter avsluttet behandling før uke 64.

Forbedringer totalt i Behcets sykdomsaktivitet

30 mg apremilast to ganger daglig, sammenlignet med placebo, resulterte i betydelig reduksjon i total sykdomsaktivitet, som vist av gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 12 i BSAS ($p < 0,0001$) og

BDCAF (BDCAI, pasientens oppfatning av sykdomsaktivitet og klinikerens samlede oppfatning av sykdomsaktivitet; p-verdier $\leq 0,0335$ for alle tre komponenter).

Blant pasientene som opprinnelig ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, og som fortsatte i studien, var forbedringer (gjennomsnittlig endring fra baseline) i både BSAS og BDCAF opprettholdt ved uke 64.

Forbedringer i livskvalitet

30 mg apremilast to ganger daglig, sammenlignet med placebo, resulterte i signifikant forbedring i livskvalitet (QoL) ved uke 12, som vist ved BD QoL spørreskjema ($p = 0,0003$).

Blant pasientene som opprinnelig ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, og som fortsatte i studien, var forbedringen i BD QoL opprettholdt ved uke 64.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Apremilast absorberes godt med en absolutt oral biotilgjengelighet på ca. 73 %, med maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter en median tid (t_{max}) på ca. 2,5 timer. Apremilast har lineær farmakokinetikk, med en doseproporsjonal økning i systemisk eksponering i doseområdet 10 til 100 mg daglig. Det er minimal akkumulering når apremilast administreres én gang daglig, og ca. 53 % hos friske forsøkspersoner og 68 % hos pasienter med psoriasis når det administreres to ganger daglig. Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten, og derfor kan apremilast administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Omtrent 68 % av apremilast er bundet til humane plasmaproteiner. Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd) er 87 l, noe som indikerer ekstravaskulær distribusjon.

Biotransformasjon

Apremilast metaboliseres i høy grad via både CYP- og ikke-CYP-medierte metabolismeveier, inkludert oksidasjon, hydrolyse og konjugering, noe som indikerer at det er lite sannsynlig at hemming av én enkelt clearancevei vil medføre uttalt legemiddelinteraksjon. Oksidativ metabolisme av apremilast medieres hovedsakelig av CYP3A4, med små bidrag fra CYP1A2 og CYP2A6. Apremilast er den viktigste sirkulerende komponenten etter oral administrasjon. Apremilast gjennomgår omfattende metabolisme, og kun 3 % og 7 % av administrert modersubstans gjenfinnes i henholdsvis urin og feces. Den viktigste sirkulerende inaktive metabolitten er glukuronidkonjugatet *O*-demetylert apremilast (M12). I samsvar med at apremilast er et CYP3A4-substrat, reduseres apremilasteksponeringen ved samtidig administrering av rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor.

In vitro er apremilast ikke en hemmer eller induktor av cytokrom P450-enzym. Det er derfor lite sannsynlig at samtidig bruk av apremilast og CYP-enzymsubstrater vil påvirke clearance og eksponering for virkestoffer som metaboliseres av CYP-enzym.

In vitro er apremilast et substrat og en svak hemmer av P-glykoprotein ($IC_{50} > 50$ mikroM), men det forventes ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mediert av P-gp.

In vitro har apremilast liten eller ingen hemmende effekt ($IC_{50} > 10$ mikroM) på organisk aniontransportør (OAT)1 og OAT3, organisk kationtransportør (OCT)2, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3, eller brystkreftresistensprotein (BCRP), og er ikke et substrat for disse transportørene. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er derfor lite sannsynlige når apremilast gis sammen med legemidler som er substrater eller hemmere av disse transportørene.

Eliminasjon

Plasmaclearance av apremilast er i gjennomsnitt ca. 10 l/time hos friske forsøkspersoner, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 9 timer. Etter oral administrering av radiomerket apremilast gjenfinnes ca. 58 % og 39 % av radioaktiviteten i henholdsvis urin og feces, hvorav ca. 3 % og 7 % av den radioaktive dosen gjenfinnes som uendret apremilast i henholdsvis urin og feces.

Eldre pasienter

Apremilast ble undersøkt hos unge og eldre friske forsøkspersoner. Eksponeringen for apremilast hos eldre forsøkspersoner (65 til 85 år) er ca. 13 % høyere som AUC og ca. 6 % høyere som C_{max} enn hos unge forsøkspersoner (18 til 55 år). Det foreligger begrensede farmakokinetiske data fra kliniske studier med forsøkspersoner over 75 år. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen relevant forskjell i farmakokinetikken til apremilast mellom forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og matchede friske forsøkspersoner (n = 8 av hver). Resultatene støtter at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Apremilastdosen skal reduseres til 30 mg én gang daglig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR under 30 ml/minutt/1,73 m² eller CLcr < 30 ml/minutt). Hos 8 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk en enkeltdose med 30 mg apremilast, var AUC og C_{max} av apremilast henholdsvis 89 % og 42 % høyere.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til apremilast og dets hovedmetabolitt M12 påvirkes ikke av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering. Det er ingen holdepunkter for et immuntoksisk, hudirritasjons- eller fototoksisk potensial.

Fertilitet og tidlig embryoutvikling

I en fertilitetsstudie hos hannmus påvirket apremilast i orale doser på 1, 10, 25 og 50 mg/kg/døgn ikke fertiliteten. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) for fertilitet hos hanner var høyere enn 50 mg/kg/døgn 3 ganger klinisk eksponering.

I en kombinert fertilitets- og embryoføtal utviklingstoksisitetsstudie hos hunnmus som fikk orale doser på 10, 20, 40 og 80 mg/kg/døgn, ble det observert forlenget brunstsyklus og økt tid til paring fra 20 mg/kg/døgn, men til tross for dette paret alle musene seg og drektighetsandelen ble ikke påvirket. Høyeste nivå uten observerte effekter (NOEL, No Observed Effect Level) for fertilitet hos hunner var 10 mg/kg/døgn (tilsvarende klinisk eksponering).

Embryoføtal utvikling

I en kombinert fertilitets- og embryoføtal utviklingstoksisitetsstudie hos hunnmus som fikk orale doser på 10, 20, 40 og 80 mg/kg/døgn, var absolutt og/eller relativ hjertevekt hos morderne økt ved 20, 40 og 80 mg/kg/døgn. Økt antall av tidlig resorpsjon og redusert antall ossifiserte tarsaler ble observert ved 20, 40 og 80 mg/kg/døgn. Redusert fostervekt og forsinket ossifikasjon av supraoccipitalbenet i hodeskallen ble observert ved 40 og 80 mg/kg/døgn. Maternal- og utviklings-NOEL hos mus var 10 mg/kg/døgn (1,3 ganger klinisk eksponering).

I en embryoføtal utviklingstoksisitetsstudie hos aper medførte orale doser på 20, 50, 200 og 1000 mg/kg/døgn en doserelatert økning i prenatalt tap (aborter) ved doser fra 50 mg/kg/døgn. Det ble ikke observert testsubstansrelaterte effekter på prenatalt tap ved 20 mg/kg/døgn (1,4 ganger klinisk eksponering).

Pre- og postnatal utvikling

I en pre- og postnatalstudie ble apremilast administrert oralt til drektige hunnmus i doser på 10, 80 og 300 mg/kg/døgn fra drektighetsdag 6 til diegivingsdag 20. Redusert maternal kroppsvekt og redusert vektøkning samt et dødsfall relatert til problemer ved nedkomst ble observert ved 300 mg/kg/døgn. Fysiske tegn på maternal toksisitet relatert til nedkomst ble også observert hos to mus ved henholdsvis 80 og 300 mg/kg/døgn. Økt peri- og postnatal død hos avkom og redusert kroppsvekt hos avkom den første diegivingsuken ble observert ved ≥ 80 mg/kg/døgn ($\geq 4,0$ ganger klinisk eksponering). Det var ingen apremilastrelaterte effekter på varighet av drektighet, antall drektige mus på slutten av drektighetsperioden, antall mus som fikk et kull eller utviklingseffekter hos avkom etter postnatal dag 7. Det er sannsynlig at utviklingseffekter hos avkom observert den første uken i postnatalperioden var knyttet til apremilastrelatert toksisitet (redusert vekt og levedyktighet hos avkom) og/eller mangel på maternal omsorg (høyere forekomst av avkom uten melk i magen). Alle utviklingseffekter ble observert den første uken i postnatalperioden, og det ble ikke sett apremilastrelaterte effekter i resten av perioden før og etter avvenning, inkludert seksuell modning, atferd, paring, fertilitet og uterusparametre. NOEL hos mus for maternal toksisitet og F1-generasjon var 10 mg/kg/døgn (1,3 ganger klinisk AUC).

Karsinogenitetsstudier

Karsinogenitetsstudier hos mus og rotter viste ingen holdepunkter for karsinogenitet relatert til behandling med apremilast.

Gentoksisitetsstudier

Apremilast er ikke gentoksisisk. Apremilast induserte ikke mutasjoner i Ames-test eller kromosomavvik i cellekulturer av humane perifere blodlymfocytter med eller uten metabolsk aktivering. Apremilast var ikke klastogent i en *in vivo*-test avmikrokjerner fra mus ved doser opptil 2000 mg/kg/døgn.

Andre studier

Det er ingen holdepunkter for et immuntoksisisk, hudirritasjons- eller fototoksisisk potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Poly (vinylalkohol)
Titandioksid (E171)
Makrogol (3350)
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)

20 mg tabletter inneholder også jernoksid, gult (E172).

30 mg tabletter inneholder også jernoksid, gult (E172) og jernoksid, svart (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletter, filmdrasjerte (startpakning)

Blisterpakninger av PVC/aluminiumfolie inneholdende 27 filmdrasjerte tabletter (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Blisterpakninger av PVC/aluminiumfolie inneholdende 14 filmdrasjerte tabletter, i pakningsstørrelser på 56 tabletter og 168 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletter, filmdrasjerte (startpakning)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/14/981/002 – pakningsstørrelse på 56 tabletter
EU/1/14/981/003 – pakningsstørrelse på 168 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. januar 2015

Dato for siste fornyelse: 23. august 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatmtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Mappe inneholdende 2-ukers behandlingsinitieringspakke

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otezla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Otezla 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg, 20 mg eller 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
Startpakning

Hver pakning med 27 tabletter, filmdrasjerte til en 2 ukers behandlingsplan inneholder:
4 tabletter, filmdrasjerte à 10 mg
4 tabletter, filmdrasjerte à 20 mg
19 tabletter, filmdrasjerte à 30 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

Uke 1

Uke 2

Dag 1 – dag 7

Dag 8 – dag 14

Sol som symbol for morgendose

Måne som symbol for kveldsdose

Se mappen for daglig dose

QR-kode settes inn

www.otezla-eu-pil.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEILLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/981/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (Opplysninger som trykkes direkte på mappen inneholdende umerket forseget blister)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otezla 10 mg tablett
Otezla 20 mg tablett
Otezla 30 mg tablett

apremilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én filmdrasjert tablett inneholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
56 tabletter, filmdrasjerte
168 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

QR-kode settes inn
www.otezla-eu-pil.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/981/002 56 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/14/981/003 168 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Otezla 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otezla 30 mg tabletter
apremilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Otezla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Otezla 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Otezla 30 mg tabletter, filmdrasjerte
apremilast

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otezla er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otezla
3. Hvordan du bruker Otezla
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otezla
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otezla er og hva det brukes mot

Hva Otezla er

Otezla inneholder virkestoffet apremilast. Dette tilhører en legemiddelgruppe som kalles fosfodiesterase 4-hemmere, som bidrar til å dempe betennelse.

Hva Otezla brukes mot

Otezla brukes til å behandle voksne med følgende tilstander:

- **Aktiv psoriasisartritt** – dersom du ikke kan bruke en annen type legemidler som kalles sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), eller dersom du har prøvd et av disse legemidlene og det ikke virket.
- **Moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis** – dersom du ikke kan bruke en av følgende behandlinger, eller dersom du har prøvd en av disse behandlingene og den ikke virket:
 - lysbehandling – en behandling hvor visse hudområder utsettes for ultrafiolett lys
 - systemisk behandling – en behandling som påvirker hele kroppen, ikke bare et lokalt område, som ciklosporin, metotreksat eller psoralen.
- **Behcets sykdom (BD)** – for å behandle sår i munnen som er et vanlig problem for personer med denne sykdommen.

Hva psoriasisartritt er

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene, vanligvis med psoriasis, som er en betennelsessykdom i huden.

Hva plakkpsoriasis er

Psoriasis er en betennelsessykdom i huden, som kan gi røde, flassende, tykke, kløende, smertefulle flekker på huden og også kan ramme hodebunnen og neglene.

Hva Behcets sykdom er

Behcets sykdom er en sjelden type inflammatorisk sykdom som påvirker mange deler av kroppen. Det vanligste problemet er sår i munnen.

Hvordan Otezla virker

Psoriasisartritt, psoriasis og Behcets sykdom er vanligvis livsvarige tilstander, og det foreligger for tiden ingen kur. Otezla virker ved å redusere aktiviteten til et enzym i kroppen som kalles fosfodiesterase 4, som er involvert i betennelsesprosessen. Ved å redusere aktiviteten til dette enzymet, kan Otezla bidra til å kontrollere betennelsen som er forbundet med psoriasisartritt, psoriasis og Behcets sykdom, og dermed redusere tegn og symptomer ved disse tilstandene.

Ved psoriasisartritt gir behandling med Otezla bedring av hovne og smertefulle ledd, og det kan gi bedre generell fysisk funksjon.

Ved psoriasis gir behandling med Otezla en reduksjon av psoriasishudplakk og andre tegn og symptomer ved sykdommen.

Ved Behcets sykdom gir behandling med Otezla redusert antall sår i munnen, og kan stoppe dem helt. Det kan også redusere de medfølgende smertene.

Det er også vist at Otezla bedrer livskvaliteten hos pasienter med psoriasis, psoriasisartritt eller Behcets sykdom. Dette innebærer at tilstanden i mindre grad enn før påvirker daglige gjøremål, relasjoner og andre faktorer.

2. Hva du må vite før du bruker Otezla

Bruk ikke Otezla:

- dersom du er allergisk overfor apremilast eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otezla.

Depresjon og selvmordstanker

Fortell legen din før du begynner Otezla hvis du har depresjon som blir verre og du opplever å ha tanker om selvmord.

Du eller din omsorgsperson bør også umiddelbart fortelle legen om eventuelle endringer i atferd eller sinnstemning, følelse av depresjonen og eventuelle selvmordstanker du kan ha etter å ha tatt Otezla.

Alvorlige nyreproblemer

Hvis du har alvorlige nyreproblemer, skal dosen din endres – se avsnitt 3.

Hvis du er undervektig

Snakk med legen din hvis du utilsiktet går ned i vekt mens du tar Otezla.

Mageproblemer

Snakk med legen din hvis du får alvorlig diaré, kvalme eller oppkast.

Barn og ungdom

Otezla er ikke undersøkt hos barn og ungdom, og derfor er det ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom som er 17 år eller yngre.

Andre legemidler og Otezla

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette fordi Otezla kan påvirke hvordan visse andre legemidler virker. Visse andre legemidler kan også påvirke hvordan Otezla virker.

Rådfør deg særlig med lege eller apotek før du bruker Otezla dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin – et antibiotikum som brukes mot tuberkulose
- fenytoin, fenobarbital og karbamazepin – legemidler som brukes ved behandling av krampeanfall eller epilepsi
- johannesurt – et naturlegemiddel mot lett angst og depresjon

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det finnes lite informasjon om hvordan Otezla påvirker graviditet. Du må ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet, og du skal bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med Otezla. Det er ikke kjent om dette legemidlet går over i morsmelk. Du skal ikke bruke Otezla mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Otezla påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Otezla inneholder laktose

Otezla inneholder laktose (en sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Otezla

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Når du begynner med Otezla får du en "startpakning" som inneholder alle dosene listet opp i tabellen under.
- "Startpakningen" er klart merket slik at du skal ta riktig tablett til riktig tid.
- Behandlingen starter med en lav dose og økes gradvis de første 6 behandlingdagene.
- "Startpakningen" inneholder nok tabletter til ytterligere 8 dager med anbefalt dose (dag 7 til 14).
- Den anbefalte dosen av Otezla er 30 mg to ganger daglig etter at "startfasen" (de første 6 behandlingdagene) er fullført, én 30 mg dose om morgenen og én 30 mg dose om kvelden, med ca. 12 timers mellomrom, med eller uten mat.
- Dette gir en total døgndose på 60 mg. På slutten av dag 6 skal du ha nådd denne anbefalte dosen.

- Når anbefalt dose er nådd, får du kun 30 mg tabletter i dine foreskrevne pakker. Du trenger aldri senere gå gjennom denne perioden med gradvis doseøkning, heller ikke hvis du slutter og gjenopptar behandlingen.

Dag	Morgendose	Kveldsdose	Total døgndose
Dag 1	10 mg (rosa)	Ta ingen dose	10 mg
Dag 2	10 mg (rosa)	10 mg (rosa)	20 mg
Dag 3	10 mg (rosa)	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 deretter	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Personer med alvorlige nyreproblemer

Dersom du har alvorlige nyreproblemer, er den anbefalte dosen av Otezla 30 mg **én gang daglig (morgendose)**. Legen forteller deg hvordan du skal øke dosen når du begynner med Otezla.

Hvordan og når du skal ta Otezla

- Otezla skal inntas via munnen.
- Svelg tablettene hele, helst med vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Ta Otezla til omtrent samme tid hver dag, én tablett om morgenen og én tablett om kvelden.

Du må kontakte lege dersom tilstanden din ikke har blitt bedre etter seks måneders behandling.

Dersom du tar for mye av Otezla

Kontakt lege eller oppsøk et sykehus umiddelbart dersom du tar for mye av Otezla. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Otezla

- Dersom du har glemt en dose med Otezla, skal du ta den så snart du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, skal du droppe den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Otezla

- Du skal fortsette å ta Otezla til legen ber deg slutte.
- Avbryt ikke behandling med Otezla uten å rådføre deg med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – depresjon og selvmordstanker

Fortell legen umiddelbart om eventuelle endringer i atferd eller sinnsstemning, følelse av depresjon, tanker om selvmord eller selvmordsatferd (dette er mindre vanlig).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré
- kvalme
- hodepine
- øvre luftveisinfeksjoner som forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- hoste
- ryggmerter
- oppkast
- tretthet (fatigue)
- magesmerter
- tap av appetitt
- hyppig avføring
- søvnvansker (insomni)
- fordøyelsesbesvær eller halsbrann
- betennelse og hevelse i lungenes luftveier (bronkitt)
- vanlig forkjølelse (nasofaryngitt)
- depresjon
- migrene
- spenningshodepine

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- utslett
- elveblest (urticaria)
- vekttap
- allergisk reaksjon
- blødning i tarmen eller i magen
- selvmordstanker (suicidal ideasjon) eller -atferd

Ikke kjente bivirkninger (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon (kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg som kan medføre puste- eller svelgevansker)

Hvis du er over 65 år, kan du ha en høyere risiko for komplikasjoner med alvorlig diaré, kvalme og oppkast. Hvis mageproblemene blir alvorlige, bør du snakke med legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otezla

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen eller på mappen eller på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader eller tegn på manipulering av legemiddelpakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otezla

Virkestoff er apremilast.

- Otezla 10 mg filmdrasjerte tabletter: én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg apremilast.
- Otezla 20 mg filmdrasjerte tabletter: én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg apremilast.
- Otezla 30 mg filmdrasjerte tabletter: én filmdrasjert tablett inneholder 30 mg apremilast.

Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er cellulose mikrokrySTALLinsk, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

- Filmdrasjeringen inneholder polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol (3350), talkum, rødt jernoksid (E172).
- 20 mg filmdrasjert tablett inneholder også gult jernoksid (E172).
- 30 mg filmdrasjert tablett inneholder også gult jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).

Hvordan Otezla ser ut og innholdet i pakningen

Otezla 10 mg filmdrasjert tablett er en rosa, diamantformet, filmdrasjert tablett merket med "APR" på den ene siden og "10" på den andre siden.

Otezla 20 mg filmdrasjert tablett er en brun, diamantformet, filmdrasjert tablett merket med "APR" på den ene siden og "20" på den andre siden.

Otezla 30 mg filmdrasjert tablett er en beige, diamantformet, filmdrasjert tablett merket med "APR" på den ene siden og "30" på den andre siden.

Pakningsstørrelser

- Startpakningen er en foldemappe som inneholder 27 filmdrasjerte tabletter: 4 x 10 mg tabletter, 4 x 20 mg tabletter og 19 x 30 mg tabletter.
- Én-måneders standardpakning inneholder 56 x 30 filmdrasjerte mg tabletter.
- Tre-måneders standardpakning inneholder 168 x 30 filmdrasjerte mg tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Tilvirker

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert og oppdatert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig ved avlesing av QR-koden på ytterpakningen med en smarttelefon. Samme informasjon er også tilgjengelig på følgende URL: www.otezla-eu-pil.com.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.