

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Otezla 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg apremilast.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 57 mg laktos (som laktosmonohydrat).

### Otezla 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg apremilast.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 114 mg laktos (som laktosmonohydrat).

### Otezla 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg apremilast.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 171 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Otezla 10 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rombisk 10 mg filmdragerad tablett som är 8 mm lång och märkt med ”APR” på ena sidan och ”10” på den andra sidan.

### Otezla 20 mg filmdragerade tabletter

Brun, rombisk 20 mg filmdragerad tablett som är 10 mm lång och märkt med ”APR” på ena sidan och ”20” på den andra sidan.

### Otezla 30 mg filmdragerade tabletter

Beige, rombisk 30 mg filmdragerad tablett som är 12 mm lång och märkt med ”APR” på ena sidan och ”30” på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Psoriasisartrit

Otezla, ensamt eller i kombination med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), är avsett för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling (se avsnitt 5.1).

#### Psoriasis

Otezla är avsett för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

#### Behçets sjukdom

Otezla är avsett för behandling av vuxna patienter med munsår på grund av Behçets sjukdom som är aktuella för systemisk behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Otezla ska initieras av specialister med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis, psoriasisartrit eller Behçets sjukdom.

#### Dosering

Rekommenderad dos av apremilast är 30 mg peroralt två gånger dagligen med ca 12 timmars mellanrum (morgon och kväll), utan födorestriktioner. Det behövs ett schema för initial titrering såsom visas nedan i tabell 1. Det behövs ingen förnyad titrering efter den initiala titreringen.

**Tabell 1. Dostitreringsschema**

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 och därefter	
FM	FM	EM	FM	EM	FM	EM	FM	EM	FM	EM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Om patienten glömmer en dos ska nästa dos tas så snart som möjligt. Om det nästan är tid för nästa dos ska den glömda dosen inte tas och nästa dos tas vid vanlig tid.

I de pivotala kliniska prövningarna observerades den största förbättringen inom de första 24 veckorna av behandling för aktiv psoriasisartrit och psoriasis, och inom de första 12 veckorna av behandling för Behçets sjukdom. Om en patient inte uppvisar tecken på terapeutisk nytta efter denna tidsperiod bör behandlingen omprövas. Patientens svar på behandling bör utvärderas regelbundet.

#### Särskilda populationer

##### Äldre patienter

Det behövs ingen dosjustering för denna patientpopulation (se avsnitt 4.8 och 5.2).

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Dosen av apremilast ska reduceras till 30 mg en gång dagligen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på mindre än 30 ml per minut beräknat med Cockcroft-Gaults ekvation). Vid initial dostitrering i denna grupp rekommenderas att apremilast titreras genom att enbart använda det förmiddagschema som anges i tabell 1 och att eftermiddagsdoser hoppas över (se avsnitt 5.2).

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för apremilast för barn i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Otezla är avsett för oral användning. De filmdragerade tablettorna ska sväljas hela och kan tas antingen med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Diarré, illamående och kräkningar

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om svår diarré, illamående och kräkningar förknippat med apremilast. De flesta fallen inträffade inom de första behandlingsveckorna. Vissa fall krävde sjukhusinläggning. Patienter som är 65 år eller äldre kan ha en högre risk för komplikationer. Om patienten utvecklar svår diarré, illamående eller kräkningar kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen med apremilast.

### Psykiska störningar

Apremilast är förknippat med en ökad risk för psykiska störningar som sömnlöshet och depression. Förekomst av suicidala tankar och beteenden, inklusive självmord, har observerats hos patienter med eller utan tidigare depression (se avsnitt 4.8). Riskerna och nyttan med att inleda eller fortsätta en behandling med apremilast ska beaktas noga om patienter redogör för tidigare eller befintliga psykiska symtom eller om samtidig behandling med andra läkemedel som kan orsaka psykiska händelser planeras. Patienter och vårdgivare ska instrueras att meddela den förskrivande läkaren om eventuella förändringar avseende beteende eller humör samt om suicidala tankar. Om patienter drabbas av nya eller försämrade psykiska symtom, eller om suicidala tankar eller självmordsförsök identifieras, bör behandlingen med apremilast avbrytas.

### Gravt nedsatt njurfunktion

Dosen av Otezla ska reduceras till 30 mg en gång dagligen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Underviktiga patienter

Patienter som är underviktiga när behandlingen påbörjas ska få sin vikt kontrollerad regelbundet. Vid oförklarlig och kliniskt signifikant viktförlust ska dessa patienter utvärderas av läkare och man bör överväga att avbryta behandlingen.

### Laktosinnehåll

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av en stark inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-enzym, rifampicin, resulterade i minskad systemisk exponering av apremilast, vilket kan leda till förlust av effekt av apremilast. Därför rekommenderas inte användning av starka inducerare av CYP3A4-enzym (t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört) tillsammans med apremilast. Samtidig administrering av apremilast med flera doser av rifampicin resulterade i en minskning av ytan under koncentrations-tidskurvan (AUC) och maximal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) för apremilast med cirka 72 % respektive 43 %. Apremilastexponeringen minskar vid administrering tillsammans med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin) och kan leda till minskat kliniskt svar.

I kliniska studier har apremilast administrerats samtidigt som topikal behandling ( däribland kortikosteroider, schampo innehållande stenkolsjära och hårbottenpreparat innehållande salicylsyra) och UVB-fototerapi.

Det förekom ingen kliniskt betydelsefull interaktion mellan ketokonazol och apremilast. Apremilast kan administreras tillsammans med en potent CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol.

Det förekom ingen farmakokinetisk interaktion mellan apremilast och metotrexat hos patienter med psoriasisartrit. Apremilast kan administreras tillsammans med metotrexat.

Det förekom ingen farmakokinetisk interaktion mellan apremilast och orala preventivmedel innehållande etinylestradiol och norgestimat. Apremilast kan administreras tillsammans med orala preventivmedel.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Kvinnor i fertil ålder

Graviditet ska uteslutas innan behandling påbörjas. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod för att förhindra graviditet under behandling.

##### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av apremilast hos gravida kvinnor.

Apremilast är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Effekterna av apremilast på graviditet inkluderade embryofetal förlust hos mus och apa, samt minskade fostervikter och försenad ossifikation hos mus vid doser högre än nuvarande rekommenderad högsta humana dos. Inga sådana effekter observerades när exponeringen hos djur var 1,3 gånger den kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

##### Amning

Apremilast detekterades i mjölk hos lakterande möss (se avsnitt 5.3). Det är okänt om apremilast eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och därför ska apremilast inte användas under amning.

##### Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga för människa. I djurstudier på mus observerades inga negativa effekter på fertiliteten hos hanar vid exponeringsnivåer på 3 gånger klinisk exponering och hos honor vid exponeringsnivåer på 1 gånger klinisk exponering. Se avsnitt 5.3 beträffande prekliniska fertilitetsdata.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apremilast har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna av apremilast vid PsA och psoriasis är rubbningar i mag-tarmkanalen, däribland diarré (15,7 %) och illamående (13,9 %). De övriga vanligaste rapporterade biverkningarna omfattar övre luftvägsinfektioner (8,4 %), huvudvärk (7,9 %) och spänningshuvudvärk (7,2 %) och är oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med apremilast vid Behçets sjukdom är diarré (41,3 %), illamående (19,2 %), huvudvärk (14,4 %), övre luftvägsinfektion (11,5 %), smärta i övre buken (8,7 %), kräkningar (8,7 %) och ryggsmärta (7,7 %) och är oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

De gastrointestinala biverkningarna inträffade vanligen inom de 2 första behandlingsveckorna och blev normalt bättre inom 4 veckor.

Det är mindre vanligt att överkänslighetsreaktioner observeras (se avsnitt 4.3).

### Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerades hos patienter som behandlades med apremilast anges nedan efter organsystem (SOC) och frekvens för alla biverkningar. Inom varje organsystem och frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna bestämdes baserat på data från det kliniska utvecklingsprogrammet för apremilast och erfarenheter efter godkännandet för försäljning. Biverkningsfrekvenserna är de som rapporterades i behandlingsarmarna med apremilast i de fyra fas III-studierna på psoriasisartrit (PsA) (n=1 945) eller de två fas III-studierna på psoriasis (n=1 184), och i fas III-studien på Behçets sjukdom (n=207) (högsta frekvensen från någon av datapoolerna presenteras i tabell 2).

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2. Sammanfattning av biverkningar vid psoriasisartrit (PsA), psoriasis och Behçets sjukdom**

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion <sup>a</sup>
	Vanliga	Bronkit Nasofaryngit*
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt aptit*
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnlöshet Depression
	Mindre vanliga	Suicidala tankar och beteenden
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk <sup>*, a</sup>
	Vanliga	Migrän* Spänningshuvudvärk*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré*
		Illamående*
	Vanliga	Kräkningar*
		Dyspepsi
		Täta tarmtömningar
		Övre buksmärta*
Mindre vanliga	Gastroesofagal refluxsjukdom	
Mindre vanliga	Magtarmblödning	
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag
		Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktminskning

\*Minst en av dessa biverkningar rapporterades som allvarlig

<sup>a</sup> Frekvensen rapporterades som vanlig i PsA och psoriasis

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Psykiska störningar

I kliniska studier och efter marknadsförandet har mindre vanliga fall av suicidala tankar och beteenden rapporterats, medan fullbordat självmord har rapporterats efter marknadsförandet. Patienter och vårdgivare ska instrueras att meddela den förskrivande läkaren om eventuella suicidala tankar skulle förekomma (se avsnitt 4.4).

#### Viktförlust

Patientvikt mättes rutinmässigt i kliniska studier. Den genomsnittliga observerade viktförlusten hos patienter med PsA eller psoriasis som behandlades i upp till 52 veckor med apremilast var 1,99 kg. Totalt 14,3 % av de patienter som fick apremilast hade en observerad viktförlust på 5-10 %, medan 5,7 % av de patienter som fick apremilast hade en observerad viktförlust som var större än 10 %. Ingen av dessa patienter fick uppenbara kliniska konsekvenser till följd av viktförlust. Totalt 0,1 % av de patienter som behandlades med apremilast avbröt behandlingen på grund av biverkningen viktminskning. Den genomsnittliga observerade viktminskning hos patienter med Behçets sjukdom som behandlats med apremilast i 52 veckor var 0,52 kg. Totalt 11,8 % av patienterna som får apremilast observerade en viktminskning på mellan 5–10 % medan 3,8 % av patienterna som får apremilast observerade en viktminskning på mer än 10 %. Ingen av dessa patienter hade uppenbara kliniska följder på grund av viktminskning. Ingen av patienterna avbröt studien på grund av biverkning av viktminskning.

Se ytterligare varning i avsnitt 4.4 för patienter som är underviktiga i början av behandlingen.

### Särskilda populationer

#### Äldre patienter

Erfarenhet efter marknadsföring visar att äldre patienter  $\geq 65$  år kan ha en högre risk för komplikationer som svår diarré, illamående och kräkningar (se avsnitt 4.4).

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerheten för apremilast har inte utvärderats hos patienter med PsA, psoriasis- eller Behçets sjukdom med nedsatt leverfunktion.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

I de kliniska studierna hos patienter med PsA, psoriasis eller Behçets sjukdom var säkerhetsprofilen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion jämförbar med den hos patienter med normal njurfunktion. Säkerheten för apremilast har inte utvärderats i de kliniska studierna hos patienter med PsA, psoriasis eller Behçets sjukdom med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Apremilast studerades hos friska försökspersoner med en högsta total daglig dos på 100 mg (som gavs som 50 mg två gånger dagligen) i 4,5 dagar utan tecken på dosbegränsande toxiciteter. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in. Vid överdosering rekommenderas symtomatisk och stödjande vård.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA32

### Verkningsmekanism

Apremilast, en oral småmolekylär hämmare av fosfodiesteras 4 (PDE4), verkar intracellulärt genom att modulera ett nätverk av proinflammatoriska och antiinflammatoriska mediatorer. PDE4 är ett cykliskt monofosfat (cAMP)-specifikt PDE och det PDE som dominerar i inflammatoriska celler. PDE4-hämning ökar de intracellulära cAMP-nivåerna, vilket i sin tur nedreglerar det inflammatoriska svaret genom att modulera uttrycket av TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 och andra inflammatoriska cytokiner. Cykliskt AMP modulerar också nivåerna av antiinflammatoriska cytokiner såsom IL-10. Dessa pro- och antiinflammatoriska mediatorer har visats vara delaktiga i psoriasisartrit och psoriasis.

### Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier hos patienter med psoriasisartrit modulerade apremilast signifikant, men hämmade inte helt, plasmaproteinnivåerna av IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 och TNF- $\alpha$ . Efter 40 veckors behandling med apremilast sågs en minskning av plasmaproteinnivåerna av IL-17 och IL-23 och en ökning av IL-10. I kliniska studier hos patienter med psoriasis minskade apremilast epidermal tjocklek hos hud med lesion, infiltration av inflammatoriska celler och uttryck av proinflammatoriska gener, inklusive dem för inducerbart kväveoxidsyntas (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 och IL-8. I kliniska studier av patienter med Behçets sjukdom som behandlas med apremilast, fanns det en betydande positiv koppling mellan ändringen i plasma TNF- $\alpha$  och klinisk effekt, uppmätt såsom antalet munsår.

Apremilast som administrerades i doser på upp till 50 mg två gånger dagligen förlängde inte QT-intervallet hos friska försökspersoner.



## Klinisk effekt och säkerhet

### Psoriasisartrit

Säkerhet och effekt för apremilast utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier (studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3) med likartad design på vuxna patienter med aktiv PsA ( $\geq 3$  svullna leder och  $\geq 3$  ömma leder) trots tidigare behandling med småmolekylära eller biologiska DMARDs. Totalt 1 493 patienter randomiserades och behandlades med antingen placebo, apremilast 20 mg eller apremilast 30 mg som gavs oralt två gånger dagligen.

Patienterna i dessa studier hade haft en diagnostiserad PsA i minst 6 månader. I PALACE 3 krävdes även en kvalificerande psoriatisk hudlesion (minst 2 cm i diameter). Apremilast användes som monoterapi (34,8 %) eller i kombination med stabila doser av småmolekylära DMARDs (65,2 %). Patienterna fick apremilast i kombination med ett eller flera av följande läkemedel: metotrexat (MTX  $\leq 25$  mg/vecka, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ  $\leq 2$  g/dag, 9,0 %) och leflunomid (LEF  $\leq 20$  mg/dag, 7,4 %). Samtidig behandling med biologiska DMARDs, inklusive TNF-hämmare, var inte tillåtet. Patienter med varje subtyp av PsA rekryterades i de tre studierna, inklusive symmetrisk polyartrit (62,0 %), asymmetrisk oligoartrit (26,9 %), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (6,2 %), mutilerande artrit (2,7 %) och övervägande spondylit (2,1 %). Patienter med preexisterande entesopati (63 %) eller preexisterande daktylit (42 %) rekryterades. Totalt 76,4 % av patienterna hade tidigare behandlats med enbart småmolekylära DMARDs och 22,4 % av patienterna hade tidigare behandlats med biologiska DMARDs, vilket inkluderar 7,8 % som hade fått terapivikt med en tidigare biologisk DMARD. Mediandurationen av PsA-sjukdom var fem år.

Baserat på studiedesignen ansågs de patienter vars ömma och svullna leder inte hade förbättrats med minst 20 % vara icke-responders vid vecka 16. Placebobehandlade patienter som ansågs vara icke-responders re-randomiserades 1:1 på ett blint sätt till att få antingen apremilast 20 mg två gånger dagligen eller 30 mg två gånger dagligen. Vid vecka 24 bytte alla återstående placebobehandlade patienter till antingen apremilast 20 eller 30 mg två gånger dagligen. Efter 52 veckors behandling kunde patienterna fortsätta med öppen behandling med apremilast 20 mg eller 30 mg under studieförlängningen av PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3. Den totala behandlingstiden var då upp till 5 år (260 veckor).

Det primära effektmåttet var procentandelen patienter som uppnådde ACR (American College of Rheumatology) 20-svar vid vecka 16.

Behandling med apremilast resulterade i signifikanta förbättringar av tecken och symtom på PsA enligt uppskattning med svarskriterierna för ACR 20 jämfört med placebo vid vecka 16. Andelen patienter med ACR 20/50/70 (svar i studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3, samt sammanslagna data för studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3) för apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 16 visas i tabell 3. ACR 20/50/70-svaren kvarstod vid vecka 24.

Hos de patienter som initialt randomiserades till behandling med apremilast 30 mg två gånger dagligen bibehölls frekvenserna av ACR 20/50/70-svar till och med vecka 52 i de sammanslagna studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 (figur 1).

**Tabell 3. Andel patienter med ACR-svar i studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3, samt sammanslagna studier vid vecka 16**

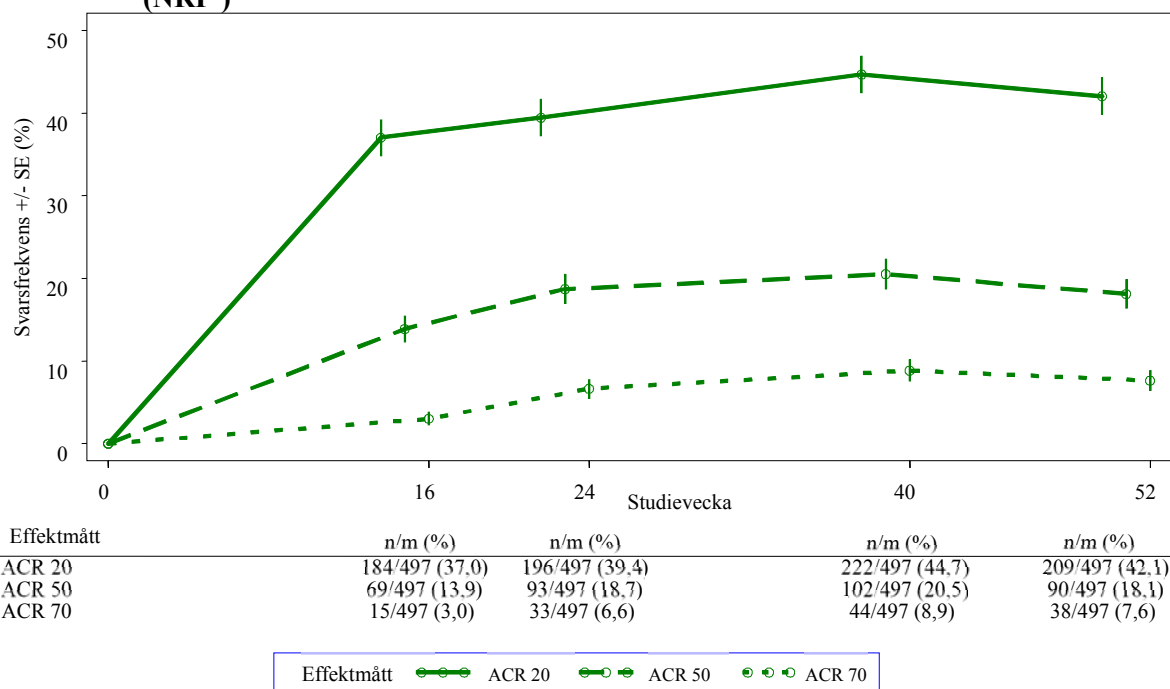
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMMANSLAGNA	
<b>N<sup>a</sup></b>	Placebo +/- DMARDs N=168	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N=168	Placebo +/- DMARDs N=159	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N=162	Placebo +/- DMARDs N=169	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N=167	Placebo +/- DMARDs N=496	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N=497
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>Vecka 16</b>	19,0 %	38,1 %**	18,9 % 18,9 %	32,1 %* 32,1 %*	18,3 % 18,3 %	40,7 %** 40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
<b>ACR 50</b>								
<b>Vecka 16</b>	6,0 %	16,1 %*	5,0 % 5,0 %	10,5 % 10,5 %	8,3 % 8,3 %	15,0 % 15,0 %	6,5 % 6,5 %	13,9 %** 13,9 %**
<b>ACR 70</b>								
<b>Vecka 16</b>	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

\*p≤0,01 för apremilast mot placebo

\*\*p≤0,001 för apremilast mot placebo

<sup>a</sup>N är antalet patienter som randomiserades och behandlades

**Figur 1. Andel svarande som uppnådde ACR 20/50/70 till och med vecka 52 i den sammanslagna analysen av studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Imputering av icke-svarande. Försökspersoner som avbröt tidigt, före tidpunkten, och försökspersoner som inte hade tillräckligt med data för ett slutgiltigt fastställande av svarsstatus vid tidpunkten räknas som icke-responders.

Av de 497 patienter som initialt randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen fick 375 (75 %) patienter fortfarande denna behandling vecka 52. Hos dessa patienter var ACR 20/50/70-svaren 57 %, 25 % respektive 11 % vid vecka 52. Av de 497 patienter som initialt

randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen gick 375 (75 %) patienter med i studieförlängningen. Av dessa fick 221 patienter (59 %) fortfarande behandling vecka 260. ACR-svaren bibehölls i de öppna studieförlängningarna i upp till 5 år.

De svar som observerades i gruppen som behandlades med apremilast var likartade hos de patienter som fick och inte fick samtidiga DMARDs, inklusive MTX. Patienter som tidigare behandlats med DMARDs eller biologiska läkemedel och som fick apremilast uppnådde ett högre ACR 20-svar vid vecka 16 än patienter som fick placebo.

Likartade ACR-svar observerades hos patienter med olika subtyper av PsA, inklusive DIP. Antalet patienter med subtyperna mutilerande artrit och övervägande spondylit var för litet för att möjliggöra meningsfull utvärdering.

I PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 var förbättringar i sjukdomsaktivitetsskala (DAS) 28 C-reaktivt protein (CRP) och andelen patienter som uppnådde ett modifierat PsA-svarkriterium (PsARC) större i apremilastgruppen jämfört med placebo vid vecka 16 (nominellt p-värde  $p \leq 0,0004$  respektive p-värde  $\leq 0,0017$ ). Dessa förbättringar kvarstod vid vecka 24. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls DAS28 (CRP)-poängen och PsARC-svaret till och med vecka 52.

Vid vecka 16 och 24 sågs förbättringar i parametrar för perifer aktivitet som är karakteristisk för psoriasisartrit (t.ex. antal svullna leder, antal smärtande/ömmande leder, daktylit och entesit) och i hudmanifestationer av psoriasis hos de apremilastbehandlade patienterna. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls dessa förbättringar till och med vecka 52.

Det kliniska svaret bibehölls i samma parametrar för perifer aktivitet och i hudmanifestationer av psoriasis i de öppna studieförlängningarna under upp till 5 års behandling.

#### Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Apremilastbehandlade patienter visade statistiskt signifikant förbättring av fysisk funktion enligt bedömning av förändring från studiestart av funktionsnedsättningsindexet i enkäten för hälsoutvärdering (HAQ-DI) jämfört med placebo vid vecka 16 i PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3, samt i de sammanslagna studierna. Förbättringen av HAQ-DI-poängen kvarstod vid vecka 24.

Hos patienter som initialt randomiserades till att behandlas med apremilast 30 mg två gånger dagligen var förändringen från studiestart av HAQ-DI-poängen vid vecka 52 -0,333 i gruppen som fick apremilast 30 mg två gånger dagligen i en sammanslagen analys av den öppna fasen av studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3.

I studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 visades signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt som förändringar från studiestart i domänen för fysisk funktion (PF) i den korta hälsoenkäten version 2 (SF-36v2) och av poäng vid funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kronisk sjukdom (FACIT-fatigue) hos patienter som behandlades med apremilast jämfört med placebo vid vecka 16 och 24. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls förbättringen av fysisk funktion och FACIT-fatigue till och med vecka 52.

Förbättringarna av den fysiska funktionen med HAQ-DI och SF36v2PF-domänen samt poäng för FACIT-fatigue bibehölls i de öppna studieförlängningarna under upp till 5 års behandling.

#### Psoriasis

Säkerhet och effekt för apremilast utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier (studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2) som rekryterade totalt 1 257 patienter med måttlig till svår plackpsoriasis där  $\geq 10$  % av kroppsytan (BSA) var påverkad,

poäng för utbredning och svårighetsgrad av psoriasis (PASI) var  $\geq 12$ , läkarens statiska totala bedömning (sPGA) var  $\geq 3$  (måttlig eller svår), och de var kandidater för fototerapi eller systemisk behandling.

Dessa studier hade en likartad design till och med vecka 32. I båda studierna randomiserades patienterna 2:1 till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen eller placebo i 16 veckor (placebokontrollerad fas) och vecka 16-32 fick alla patienter apremilast 30 mg två gånger dagligen (underhållsfas). Under den randomiserade utsättningsfasen (vecka 32-52) re-randomiserades de patienter som ursprungligen randomiserats till att få apremilast och som uppnått minst 75 % reduktion av sin PASI-poäng (PASI-75) (ESTEEM 1) eller 50 % reduktion av sin PASI-poäng (PASI-50) (ESTEEM 2) vid vecka 32 till att få antingen placebo eller apremilast 30 mg två gånger dagligen. De patienter som re-randomiserats till att få placebo och som förlorat PASI-75-svaret (ESTEEM 1) eller förlorat 50 % av PASI-förbättringen vid vecka 32 jämfört med utgångsvärdet (ESTEEM 2) behandlades på nytt med apremilast 30 mg två gånger dagligen. De patienter som inte uppnått det avsedda PASI-svaret vid vecka 32, eller som initialt randomiserats till att få placebo, kvarstod på apremilast till vecka 52. Användning av lågpotenta topikala kortikosteroider i ansikte, armhålor och ljumskar, schampo innehållande stenkolsdjära och/eller hårbottenpreparat innehållande salicylsyra tilläts i alla studierna. Vid vecka 32 tilläts dessutom försökspersoner som inte uppnådde ett PASI-75-svar i ESTEEM 1 eller ett PASI-50-svar i ESTEEM 2 att använda topikala psoriasisbehandlingar och/eller fototerapi förutom behandlingen med apremilast 30 mg två gånger dagligen.

Efter 52 veckors behandling kunde patienterna fortsätta med öppen behandling med apremilast 30 mg under studieförlängningen av ESTEEM 1 och ESTEEM 2. Den totala behandlingstiden var då upp till 5 år (260 veckor).

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som uppnådde PASI-75 vid vecka 16. Det viktigaste sekundära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde sPGA-poängen 0 eller 1 vid vecka 16.

Den genomsnittliga PASI-poängen vid studiestart var 19,07 (median 16,80) och andelen patienter med sPGA-poängen 3 (måttlig) och 4 (svår) vid studiestart var 70,0 % respektive 29,8 % med ett genomsnittligt BSA-engagemang på 25,19 % (median 21,0 %). Cirka 30 % av alla patienter hade tidigare fått fototerapi och 54 % hade tidigare fått konventionell systemisk och/eller biologisk behandling mot psoriasis (inklusive behandlingssvikt), där 37 % tidigare fick konventionell systemisk behandling och 30 % tidigare fick biologisk behandling. Cirka en tredjedel av patienterna hade inte tidigare fått fototerapi, konventionell systemisk eller biologisk behandling. Totalt 18 % av patienterna hade en anamnes med psoriasisartrit.

Andelen patienter som uppnådde PASI-50-, PASI-75- och PASI-90-svar, samt sPGA-poängen 0 eller 1, visas i tabell 4 nedan. Behandling med apremilast resulterade i signifikant förbättring av måttlig till svår plackpsoriasis, vilket visades med andelen patienter med PASI-75-svar vid vecka 16 jämfört med placebo. Klinisk förbättring mätt med sPGA-, PASI-50- och PASI-90-svar visades också vid vecka 16. Dessutom visade apremilast behandlingsnytta vid flera manifestationer av psoriasis, inklusive klåda, nagelsjukdom, hårbottenengagemang och livskvalitetsmätt.

**Tabell 4. Kliniskt svar vid vecka 16 i studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg två gånger dagligen apremilast*	Placebo	30 mg två gånger dagligen apremilast*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA-poäng 0 eller 1<sup>d</sup>, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg två gånger dagligen apremilast*	Placebo	30 mg två gånger dagligen apremilast*
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Procentuell förändring BSA<sup>c</sup> (%) medelvärde ± SD</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Förändring av klåda VAS<sup>f</sup> (mm), medelvärde ± SD</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Förändring av DLQI<sup>g</sup>, medelvärde ± SD</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Förändring av SF-36 MCS<sup>h</sup>, medelvärde ± SD</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 för apremilast mot placebo, utom för PASI 90 i ESTEEM 2 och förändring av SF-36 MCS som hade p=0,0042 respektive p=0,0078.

<sup>a</sup> FAS = fullständig analysserie

<sup>b</sup> LOCF= senaste observation som överförts

<sup>c</sup> PASI = utbredning och svårighetsgrad av psoriasis

<sup>d</sup> sPGA = läkarens statistiska totala bedömning

<sup>e</sup> BSA = kroppsytta

<sup>f</sup> VAS = visuell analog skala; 0 = bäst, 100 = sämst

<sup>g</sup> DLQI = dermatologiskt livskvalitetsindex; 0 = bäst, 30 = sämst

<sup>h</sup> SF-36 MCS = kort 36-punkters hälsoenkät för studie av medicinsk utfall, sammanfattning av mental komponent

Den kliniska nyttan av apremilast visades i flera subgrupper definierade med demografiska och kliniska sjukdomskaraktäristika vid studiestart (inklusive duration av psoriasis sjukdom och patienter med anamnes på psoriasisartrit). Den kliniska nyttan av apremilast visades också oberoende av tidigare användning av psoriasisläkemedel och svar på tidigare psoriasisbehandlingar. Likartade svarsfrekvenser observerades i alla viktklasser.

Svaret på apremilast var snabbt, med signifikant större förbättringar av tecken och symtom på psoriasis, inklusive PASI, hudbesvär/smärta och klåda, jämfört med placebo vid vecka 2. I allmänhet uppnåddes PASI-svar vid vecka 16 och bibehölls till och med vecka 32.

I båda studierna förblev den genomsnittliga, procentuella förbättringen av PASI från studiestart stabil under den randomiserade utsättningsfasen hos patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 (tabell 5).

**Tabell 5. Kvarstående effekt hos patienter som randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 0 och som re-randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 32 till vecka 52**

	Tidpunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patienter som uppnådde PASI-75 vid vecka 32	Patienter som uppnådde PASI-50 vid vecka 32
<b>Procentuell förändring av PASI från studiestart, medelvärde (%) ± SD<sup>a</sup></b>	Vecka 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Vecka 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Vecka 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Förändring av DLQI från studiestart, medelvärde ± SD<sup>a</sup></b>	Vecka 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Vecka 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Vecka 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27

	Tidpunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patienter som uppnådde PASI-75 vid vecka 32	Patienter som uppnådde PASI-50 vid vecka 32
<b>Andel försökspersoner med hårbottenpsoriasis, PGA (ScPGA) 0 eller 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	Vecka 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Vecka 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Vecka 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Inkluderar försökspersoner som re-randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 32 med ett värde vid studiestart och ett värde efter studiestart vid den utvärderade studieveckan.

<sup>b</sup> N baseras på försökspersoner med måttlig eller svårare hårbottenpsoriasis vid studiestart, vilka re-randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 32. Patienter med saknade data räknades som icke-responders.

I studien ESTEEM 1 hade cirka 61 % av de patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 ett PASI-75-svar vid vecka 52. Av de patienter med minst ett PASI-75-svar som re-randomiserades till att få placebo vid vecka 32 under en randomiserad utsättningsfas hade 11,7 % PASI-75-svar vid vecka 52. Mediantiden till förlust av PASI-75-svar hos de patienter som randomiserades till att få placebo var 5,1 veckor.

I studien ESTEEM 2 hade cirka 80,3% av de patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 ett PASI-50-svar vid vecka 52. Av de patienter med minst ett PASI-50-svar som re-randomiserades till att få placebo vid vecka 32 hade 24,2% PASI-50-svar vid vecka 52. Mediantiden till förlust av 50 % av deras PASI-förbättring vid vecka 32 var 12,4 veckor.

Efter randomiserad utsättning av behandling vid vecka 32 återfick cirka 70 % av patienterna i studien ESTEEM 1 och 65,6 % av patienterna i ESTEEM 2 PASI-75-svar (ESTEEM 1) eller PASI-50-svar (ESTEEM 2) efter återinsättning av apremilastbehandling. På grund av studiedesignen varierade durationen av den upprepade behandlingen från 2,6 till 22,1 veckor.

I studien ESTEEM 1 tilläts de patienter som randomiserats till att få apremilast vid studiestart och som inte uppnått ett PASI-75-svar vid vecka 32 att använda samtidiga topiska behandlingar och/eller UVB-fototerapi mellan vecka 32 och 52. Av dessa patienter uppnådde 12 % ett PASI-75-svar vid vecka 52 med apremilast plus topisk behandling och/eller fototerapi.

I studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 observerades signifikanta förbättringar (reduktioner) av nagelpsoriasis mätt som genomsnittlig procentuell förändring av svårighetsgraden av nagelpsoriasis (NAPSI) från studiestart hos patienter som fick apremilast jämfört med placebobehandlade patienter vid vecka 16 ( $p < 0,0001$  respektive  $p = 0,0052$ ). Ytterligare förbättringar av nagelpsoriasis observerades vid vecka 32 hos patienter som kontinuerligt behandlades med apremilast.

I studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 observerades signifikanta förbättringar av hårbottenpsoriasis av minst måttlig svårighetsgrad ( $\geq 3$ ) mätt som andelen patienter som uppnådde läkarens totala bedömning av psoriasis i hårbotten (ScPGA) fri från (0) eller minimal (1) vid vecka 16 hos patienter som fick apremilast jämfört med placebobehandlade patienter ( $p < 0,0001$  för båda studierna). Förbättringarna bibehölls i allmänhet hos patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 till och med vecka 52 (tabell 5).

I studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 visades signifikanta förbättringar av livskvaliteten mätt med dermatologiskt livskvalitetsindex (DLQI) och SF-36v2MCS hos patienter som fick apremilast jämfört med placebobehandlade patienter (tabell 4). Förbättringarna av DLQI bibehölls till och med vecka 52 hos försökspersoner som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 (tabell 5). I studien ESTEEM 1 uppnåddes dessutom signifikanta förbättringar av arbetsbegränsningarna (WLQ-25) hos patienter som fick apremilast jämfört med placebo.

Av de 832 patienter som initialt randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen gick 443 patienter (53 %) med i de öppna förlängningsstudierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2. Av dessa 115 patienter stod (26 %) fortfarande på behandling vecka 260. För patienter som stod kvar på apremilast under de öppna förlängningsstudierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2, kvarstod generellt förbättringarna av PASI-poäng, påverkad BSA, klåda, naglar och livskvalitet i upp till 5 år.

Den långsiktiga säkerheten för apremilast 30 mg två gånger dagligen hos patienter med psoriasisartrit och psoriasis bedömdes för en total behandlingsduration på 5 år. Den långsiktiga erfarenheten i öppna förlängningsstudier med apremilast var generellt jämförbara med 52-veckorsstudierna.

### Behçets sjukdom

Säkerheten och effekten av apremilast utvärderades i en fas 3, multicenter, randomiserad, placebokontrollerad studie (RELIEF) hos vuxna patienter med aktiv Behçets sjukdom med munsår. Patienterna hade tidigare behandlats med minst ett icke-biologiskt läkemedel mot Behçets sjukdom för sår i munslemhinnan och var kandidater för systemisk behandling. Samtidig behandling för Behçets sjukdom tilläts inte. Den studerade populationen uppfyllde International Study Groups (ISG) kriterier för Behçets sjukdom med en historik av hudlesioner (98,6 %), genitala sår (90,3 %), muskuloskeletala manifestationer (72,5 %), ögonmanifestationer (17,4 %), manifestationer i centrala nervsystemet (9,7 %), GI-manifestationer (9,2 %), epididymit (2,4 %) och vaskulär involvering (1,4 %). Patienter med allvarliga fall av Behçets sjukdom, definierat som de med aktiva större organskomplikationer (t.ex. meningoccefalit eller lungartäraneurysm), exkluderades.

Totalt 207 patienter med Behçets sjukdom randomiserades 1:1 till att få antingen apremilast 30 mg två gånger om dagen (n=104) eller placebo (n=103) i 12 veckor (placebokontrollerad fas) och från vecka 12 till 64, fick alla patienter apremilast 30 mg två gånger om dagen (aktiv behandlingsfas). Patienterna var i varierande åldrar, från 19 till 72 år, med en medelålder på 40 år. Den genomsnittliga varaktigheten för Behçets sjukdom var 6,84 år. Alla patienter hade en anamnes med återkommande munsår och hade minst 2 munsår vid screening och randomisering. Den genomsnittliga baslinjen för antal munsår var 4,2 och 3,9 i apremilast- respektive placebogrupperna.

Det primära effektmåttet var arean under kurvan (AUC) för antalet munsår från baslinjen t.o.m. vecka 12. Sekundära effektmått inkluderade andra åtgärder av munsår: visuell analog skala (VAS) för smärta vid munsår, andelen patienter som är fria från munsår (komplett respons), tiden till förbättring av munsår, och andelen patienter som ser förbättring av munsår vid vecka 6, och som förblir fria från munsår vid varje besök under minst 6 ytterligare veckor under den 12 veckor långa placebokontrollerade behandlingsfasen. Andra effektmått inkluderade BSAS (Behçet's Syndrome Activity Score), BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form), inklusive BDCAI-poäng (Behçet's Disease Current Activity Index), patientens uppfattning av sjukdomsaktivitet, läkarens övergripande uppfattning av sjukdomsaktivitet och BD QoL (Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire).

### Mätning av munsår

Apremilast 30 mg två gånger dagligen resulterade i en signifikant förbättring av munsår, som påvisats med AUC för antalet munsår från baslinje t.o.m. vecka 12 ( $p < 0,0001$ ), jämfört med placebo. Betydande förbättringar vid andra åtgärder av munsår påvisades vid vecka 12.

**Tabell 6. Klinisk respons av munsår vid vecka 12 i RELIEF (ITT-population)**

Effektmått <sup>a</sup>	Placebo N=103	Apremilast 30 mg BID N=104
AUC <sup>b</sup> för antalet munsår från baslinjen t.o.m. vecka 12 (MI)	LS-medelvärde 222,14	LS-medelvärde 129,54
Förändring från baslinjen i smärtan från munsår mätt genom VAS <sup>c</sup> vid vecka 12 (MMRM)	LS-medelvärde -18,7	LS-medelvärde -42,7
Andelen patienter som observerade en förbättring (fri från munsår) vid vecka 6, och som förblev fria från munsår vid varje besök under minst 6 ytterligare veckor under den 12 veckor långa placebokontrollerade behandlingsfasen	4,9 %	29,8%
Mediantid (veckor) till förbättring av munsår under den placebokontrollerade behandlingsfasen	8,1 veckor	2,1 veckor
Andel patienter med komplett munsårrespons vid vecka 12 (NRI)	22,3 %	52,9%
Andel patienter med partiell munsårrespons <sup>d</sup> vid vecka 12 (NRI)	47,6 %	76,0%

ITT=avsikt att behandla; LS=minsta kvadrat; MI=multipl imputering; MMRM=modell för blandade effekter vid upprepade mätningar; NRI=icke-svarande imputering; BID=två gånger dagligen.

<sup>a</sup> p-värde < 0,0001 för alla apremilast kontra placebo

<sup>b</sup> AUC = area under kurvan.

<sup>c</sup> VAS=visual analog skala; 0=ingen smärta, 100=värsta tänkbara smärta.

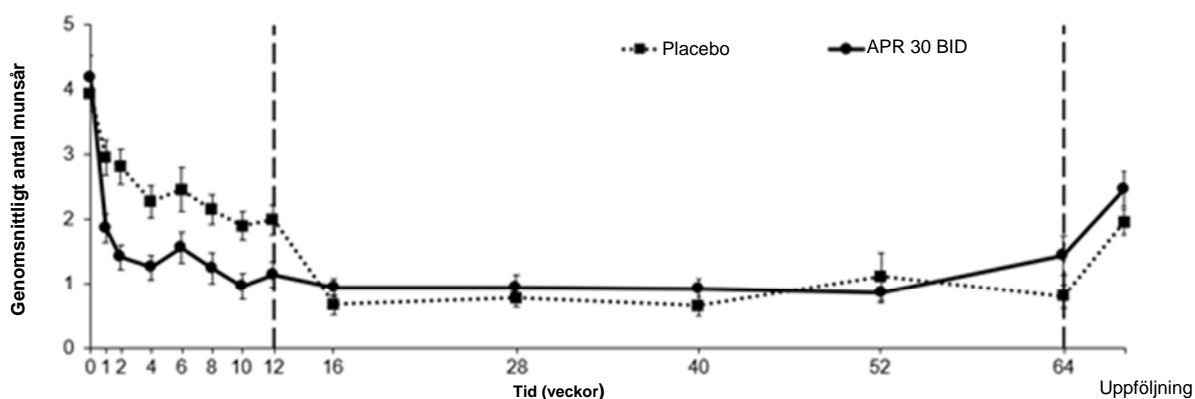
<sup>d</sup> Partiellt munsårssvar = antal munsår minskade med  $\geq 50$  % efter baslinjen (explorativa analysen); nominellt p-värde < 0,0001

Av de 104 patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen, fortsatte 75 patienter (ungefär 72 %) att genomgå denna behandling vid vecka 64. En signifikant minskning av det genomsnittliga antalet munsår och smärtan på grund av munsår observerades i behandlingsgruppen som tog apremilast 30 mg två gånger om dagen jämfört med placebogruppen vid varje besök, så tidigt som vecka 1, till och med vecka 12 för antal munsår ( $p \leq 0,0015$ ) och för smärta på grund av munsår ( $p \leq 0,0035$ ). Bland patienter som behandlades kontinuerligt med apremilast och var kvar i studien, observerades förbättringar av munsår och minskad smärta på grund av munsår under vecka 64 (figur 2 och 3).

Bland patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen och som var kvar i studien, bibehölls andelen patienter med komplett och partiell munsårrespons till vecka 64 (53,3 % och 76,0 % respektive).



**Figur 2. Genomsnittligt antal munsår vid tidpunkt i vecka 64 (ITT-population; DAO)**



Veckor	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Uppföljning
Placebo, n (medelvärde)	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 (medelvärde)	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)

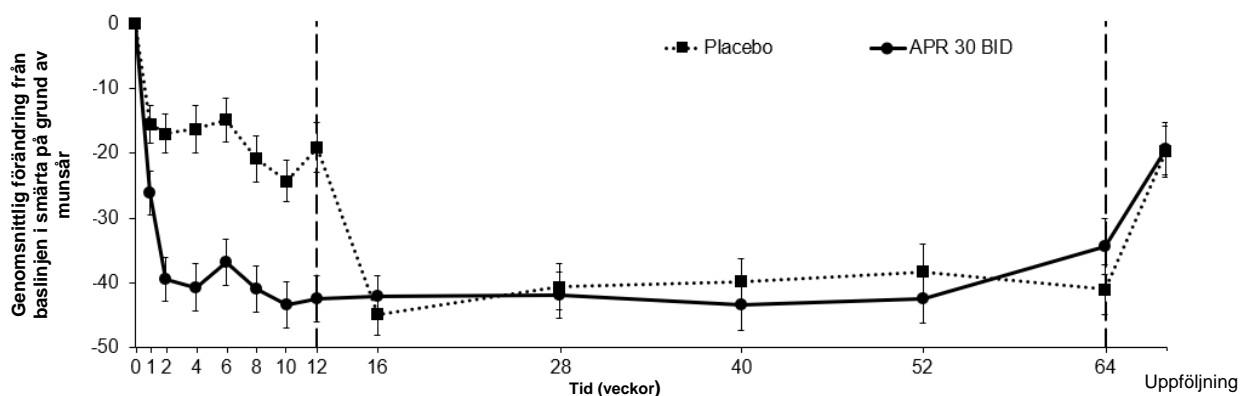
ITT = avsikt att behandla; DAO = data som observerats.

APR 30 BID = apremilast 30 mg två gånger om dagen.

Obs! Placebo eller apremilast 30 mg två gånger om dagen indikerar den behandlingsgrupp i vilken patienter randomiserades. Patienter i placebogruppen som bytt till apremilast 30 två gånger om dagen vid vecka 12.

Uppföljningstiden var 4 veckor efter patienter fullföljde vecka 64 eller 4 veckor efter patienter avbröt behandlingen innan vecka 64.

**Figur 3. Genomsnittlig förändring från baslinjen i smärta på grund av munsår på en visuell analog skala vid tidpunkt i vecka 64 (ITT-population; DAO)**



Veckor	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Uppföljning
Placebo, n (medelvärde)	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 (medelvärde)	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 två gånger dagligen; ITT = avsikt att behandla; DAO = data som observerats

Obs! Placebo eller apremilast 30 mg två gånger om dagen indikerar den behandlingsgrupp i vilken patienter randomiserades. Patienter i placebogruppen som bytt till apremilast 30 två gånger om dagen vid vecka 12.

Uppföljningstiden var 4 veckor efter patienter fullföljde vecka 64 eller 4 veckor efter patienter avbröt behandlingen innan vecka 64.

### Övergripande förbättringar av Behçets sjukdom

Apemilast 30 mg två gånger dagligen, jämfört med placebo, gav en betydande minskning av total sjukdomsaktivitet, vilket bevisas av genomsnittlig förändring från baslinjen vid vecka 12 i BSAS

( $p < 0,0001$ ) och BDCAF (BDCAI, patientens uppfattning av sjukdomsaktivitet, och läkarens övergripande uppfattning av sjukdomsaktivitet;  $p$ -värden  $\leq 0,0335$  för alla tre komponenter).

Bland patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen och som var kvar i studien, bibehölls förbättringar (genomsnittlig förändring från baslinjen) i både BSAS och BDCAF vid vecka 64.

### Förbättringar i livskvalitet

Apremilast 30 mg två gånger dagligen, jämfört med placebo, gav betydande förbättring av livskvalitet (QoL) vid vecka 12, vilket bevisas av frågeformuläret för livskvalitet vid Behçets sjukdom ( $p = 0,0003$ ).

Bland patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen och som var kvar i studien, vid vecka 64 bibehölls förbättringar av livskvalitet vid Behçets sjukdom.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Apremilast absorberas väl med en absolut oral biotillgänglighet på cirka 73 %, och maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid ( $t_{max}$ ) på cirka 2,5 timmar. Farmakokinetiken för apremilast är linjär med en dosproportionell ökning av systemisk exponering i dosområdet 10 till 100 mg dagligen. Ackumuleringen är minimal när apremilast administreras en gång dagligen och cirka 53 % hos friska försökspersoner och 68 % hos patienter med psoriasis vid administrering två gånger dagligen. Administrering tillsammans med mat förändrar inte biotillgängligheten och därför kan apremilast administreras med eller utan mat.

### Distribution

Proteinbindningen av apremilast i human plasma är cirka 68 %. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen ( $V_d$ ) är 87 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

### Metabolism

Apremilast metaboliseras i stor utsträckning via både CYP- och icke-CYP-medierade vägar inklusive oxidation, hydrolys och konjugering, vilket tyder på att hämning av en enda elimineringsväg sannolikt inte orsakar någon markant läkemedelsinteraktion. Oxidativ metabolism av apremilast medieras huvudsakligen av CYP3A4, med mindre bidrag från CYP1A2 och CYP2A6. Apremilast är den huvudsakliga cirkulerande komponenten efter oral administrering. Apremilast genomgår omfattande metabolism där endast 3 % och 7 % av den administrerade modersubstansen återfinns i urin respektive feces. Den huvudsakliga cirkulerande aktiva metaboliten är glukuronidkonjugatet av *O*-demetylerat apremilast (M12). I överensstämmelse med att apremilast är ett substrat till CYP3A4, minskar exponeringen av apremilast när det administreras tillsammans med rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4.

*In vitro* är apremilast inte en hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym. Därför är det inte sannolikt att apremilast som administreras tillsammans med substrat till CYP-enzym påverkar elimineringen och exponeringen av aktiva substanser som metaboliseras av CYP-enzym.

*In vitro* är apremilast ett substrat och en svag hämmare av P-glykoprotein ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), men kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner medierade via P-gp förväntas inte förekomma.

*In vitro* har apremilast liten eller ingen hämmande effekt ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) på organisk anjontransportör (OAT)1 och OAT3, organisk anjontransportör (OCT)2, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1 och OATP1B3, eller bröstcancerresistent protein (BCRP) och är inte substrat till dessa

transportörer. Därför är kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner inte sannolika när apremilast administreras tillsammans med läkemedel som är substrat till eller hämmare av dessa transportörer.

### Eliminering

Plasmaclearance av apremilast är i genomsnitt cirka 10 liter/timme hos friska försökspersoner, med en terminal elimineringshalveringstid på cirka 9 timmar. Efter oral administrering av radioaktivt märkt apremilast återfinns cirka 58 % och 39 % av radioaktiviteten i urin respektive feces, där cirka 3 % och 7 % av den radioaktiva dosen återfinns som apremilast i urin respektive feces.

### Äldre patienter

Apremilast studerades hos unga och äldre friska försökspersoner. Vid exponering hos äldre försökspersoner (65 till 85 år) har apremilast cirka 13 % högre AUC och cirka 6 % högre  $C_{max}$  än hos unga försökspersoner (18 till 55 år). Det finns begränsade farmakokinetiska data från försökspersoner som är äldre än 75 år i kliniska prövningar. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

### Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen viktig skillnad i farmakokinetiken för apremilast mellan försökspersoner med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och matchande friska försökspersoner (N=8 vardera). Resultaten ger stöd för att ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion.

Apremilastdosen ska reduceras till 30 mg en gång dagligen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min). Hos åtta försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion till vilka en engångsdos på 30 mg apremilast administrerades, ökade AUC och  $C_{max}$  för apremilast med cirka 89 % respektive 42 %.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för apremilast och dess huvudsakliga metabolit M12 påverkas inte av måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Det finns inget belägg för immuntoxisk, hudirriterande eller fototoxisk potential.

### Fertilitet och tidig embryoutveckling

I en studie av fertilitet hos hanmöss gav apremilast i orala doser på 1, 10, 25 och 50 mg/kg/dag inga effekter på hanarnas fertilitet; ingen observerad biverkningsnivå (NOAEL) för hanarnas fertilitet var mer än 50 mg/kg/dag (3 gånger klinisk exponering).

I en kombinerad toxicitetsstudie av fertilitet och embryofetal utveckling hos honmöss med orala doser på 10, 20, 40 och 80 mg/kg/dag observerades en förlängning av estruscyklerna och längre tid till parning vid 20 mg/kg/dag och däröver; trots detta parade sig alla möss och dräktighetsfrekvenserna påverkades inte. Ingen observerad effektnivå (NOEL) för honornas fertilitet var 10 mg/kg/dag (1,0 gånger klinisk exponering).

### Embryofetal utveckling

I en kombinerad toxicitetsstudie av fertilitet och embryofetal utveckling hos honmöss med orala doser på 10, 20, 40 och 80 mg/kg/dag ökade de absoluta och/eller relativa hjärtvikterna hos moderdjuren vid 20, 40 och 80 mg/kg/dag. Ökat antal tidiga resorptioner och minskat antal ossifierade tarsalben observerades vid 20, 40 och 80 mg/kg/dag. Minskade fostervikter och försenad ossifikation av supraoccipitalbenet i skallen observerades vid 40 och 80 mg/kg/dag. Maternell och utvecklingsmässig NOEL hos mus var 10 mg/kg/dag (1,3 gånger klinisk exponering).

I en toxicitetsstudie av embryofetal utveckling hos apa resulterade orala doser på 20, 50, 200 och 1 000 mg/kg/dag i en dosrelaterad ökning av prenatal förlust (aborter) vid doser på 50 mg/kg/dag och däröver; ingen testsubstansrelaterad effekt på prenatal förlust observerades vid 20 mg/kg/dag (1,4 gånger klinisk exponering).

#### Pre- och postnatal utveckling

I en pre- och postnatal studie administrerades apremilast oralt till dräktiga honmöss i doser på 10, 80 och 300 mg/kg/dag från gestationsdag (GD) 6 till dag 20 av laktationen. Minskningar av maternell kroppsvikt och viktökning, samt ett dödsfall i samband med svårighet att föda ungarna, observerades vid 300 mg/kg/dag. Fysiska tecken på maternell toxicitet i samband med födande av ungar observerades hos en mus vid vardera av 80 och 300 mg/kg/dag. Ökade peri- och postnatala dödsfall hos ungarna och minskade kroppsvikter hos ungarna under de första laktationsveckorna observerades vid  $\geq 80$  mg/kg/dag ( $\geq 4,0$  gånger klinisk exponering). Det förekom inga apremilastrelaterade effekter på dräktighetsduration, antal dräktiga möss i slutet av gestationsperioden, antal möss som födde en kull ungar eller några utvecklingseffekter hos ungarna efter dag 7 postnatalt. Det är sannolikt att de utvecklingseffekter hos ungarna som observerades under den första veckan av den postnatala perioden hade samband med den apremilastrelaterade toxiciteten hos ungarna (minskad vikt och livsduglighet hos ungarna) och/eller bristande modersomsorg (högre incidens av ingen mjölk i ungarnas magsäck). Alla utvecklingseffekter observerades under den första veckan av den postnatala perioden; inga apremilastrelaterade effekter sågs under de återstående perioderna före och efter avvänjning, inklusive sexuell mognad, beteende, parning, fertilitet och uterusparametrar. NOEL hos mus för maternell toxicitet och F1-generationen var 10 mg/kg/dag (1,3 gånger klinisk AUC).

#### Karcinogenicitetsstudier

Karcinogenicitetsstudier på mus och råttor visade inga tecken på karcinogenicitet som hade samband med behandling med apremilast.

#### Gentoxicitetsstudier

Apremilast är inte gentoxiskt. Apremilast inducerade inte mutationer i Ames test eller kromosomavvikelse hos odlade humana lymfocyter från perifert blod i närvaro eller frånvaro av metabolisk aktivering. Apremilast var inte klastogent i ett mikrokärntest på mus *in vivo* i doser på upp till 2 000 mg/kg/dag.

#### Övriga studier

Det finns inget belägg för immuntoxisk, hudirriterande eller fototoxisk potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

## Filmdragering

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (3350)  
Talk  
Röd järnoxid (E172)

20 mg tabletter innehåller även gul järnoxid (E172).

30 mg tabletter innehåller även gul järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmdragerade tabletter (startförpackning)

Blister av PVC/aluminiumfolie innehållande 27 filmdragerade tabletter (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg filmdragerade tabletter

Blister av PVC/aluminiumfolie innehållande 14 filmdragerade tabletter, i förpackningsstorlekar om 56 tabletter och 168 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg filmdragerade tabletter (startförpackning)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/981/002 – förpackning med 56 tabletter

EU/1/14/981/003 – förpackning med 168 tabletter

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 januari 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 23 augusti 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Nederländerna

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederländerna

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Plånbokskort innehållande 2-veckors startförpackning

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Otezla 10 mg filmdragerade tabletter  
Otezla 20 mg filmdragerade tabletter  
Otezla 30 mg filmdragerade tabletter  
apremilast

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg, 20 mg eller 30 mg apremilast.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett  
Startförpackning

Varje förpackning med 27 filmdragerade tabletter avsedda för 2 veckors behandling innehåller:  
4 filmdragerade tabletter på 10 mg  
4 filmdragerade tabletter på 20 mg  
19 filmdragerade tabletter på 30 mg

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Vecka 1

Vecka 2

Dag 1–dag 7

Dag 8–dag 14

*Sol som symbol för morgondos*

*Måne som symbol för kvällsdos*

Information om daglig dos, se insidan av förpackningen

QR-kod kommer att ingå

[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/981/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (Uppgifter tryckta direkt på plånbokskortet med det blanka blistret förseglat inuti.)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

apremilast

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Amgen

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Otezla 30 mg filmdragerade tabletter  
apremilast

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg apremilast.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett  
56 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

QR-kod kommer att ingå  
[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Otezla 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Otezla 30 mg tablett  
apremilast

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Amgen

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**Otezla 10 mg filmdragerade tabletter**  
**Otezla 20 mg filmdragerade tabletter**  
**Otezla 30 mg filmdragerade tabletter**  
apremilast

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Otezla är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Otezla
3. Hur du tar Otezla
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Otezla ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Otezla är och vad det används för**

#### **Vad Otezla är**

Otezla innehåller den aktiva substansen ”apremilast”. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras 4-hämmare, som hjälper till att minska inflammation.

#### **Vad Otezla används för**

Otezla används för att behandla vuxna med följande sjukdomar:

- **aktiv psoriasisartrit** – om du inte kan använda en annan typ av läkemedel som kallas ”sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel” (DMARDs) eller om du har provat något av dessa läkemedel och det inte fungerade.
- **måttlig till svår kronisk plackpsoriasis** – om du inte kan använda någon av följande behandlingar eller om du har provat någon av dessa behandlingar och den inte fungerade:
  - fototerapi – en behandling där vissa hudområden utsätts för ultraviolett ljus
  - systemisk behandling – en behandling som påverkar hela kroppen snarare än bara ett lokalt område, såsom ”ciklosporin”, ”metotrexat” eller ”psoralen”.
- **Behçets sjukdom** – för att behandla munsår som är ett vanligt problem för människor med denna sjukdom.

#### **Vad psoriasisartrit är**

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som vanligtvis åtföljs av psoriasis, som är en inflammatorisk sjukdom i huden.

#### **Vad plackpsoriasis är**

Psoriasis är en inflammatorisk sjukdom i huden, som kan orsaka röda, fjällande, tjocka, kliande, smärtsamma fläckar på huden och som även kan påverka hårbotten och naglarna.

## **Vad är Behçets sjukdom**

Behçets sjukdom är en sällsynt typ av inflammatorisk sjukdom som påverkar många delar av kroppen. Det vanligaste problemet är munsår.

## **Hur Otezla verkar**

Psoriasisartrit, psoriasis och Behçets sjukdom är vanligtvis livslånga sjukdomar och det finns för närvarande inget botemedel. Otezla verkar genom att minska aktiviteten hos ett enzym i kroppen som kallas ”fosfodiesteras 4”, som är involverat i inflammationsförloppet. Genom att minska aktiviteten hos detta enzym kan Otezla hjälpa till att kontrollera den inflammation som är förknippad med psoriasisartrit, psoriasis och Behçets sjukdom, och behandlingen minskar tecknen och symtomen på dessa sjukdomar.

Vid psoriasisartrit leder behandling med Otezla till en förbättring av svullna och smärtsamma leder och kan förbättra din allmänna fysiska funktion.

Vid psoriasis leder behandling med Otezla till en minskning av psoriatiska hudplack och andra tecken och symtom på sjukdomen.

Vid Behçets sjukdom minskar behandling med Otezla antalet munsår och kan stoppa dem helt och hållet. Det kan även minska smärtan vid munsår.

Otezla har också visat sig förbättra livskvaliteten hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit eller Behçets sjukdom. Detta innebär att sjukdomens inverkan på dagliga aktiviteter, relationer och andra faktorer bör bli mindre än tidigare.

## **2. Vad du behöver veta innan du tar Otezla**

### **Ta inte Otezla:**

- om du är allergisk mot apremilast eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Otezla.

### **Depression och självmordstankar**

Berätta för din läkare innan du påbörjar behandling Otezla om du har depression som blivit värre med självmordstankar.

Du eller din vårdgivare ska också informera din läkare omedelbart om eventuella förändringar i beteende eller humör, depressionskänslor och självmordstankar du kan ha efter att du använt Otezla.

### **Allvarliga njurproblem**

Om du har allvarliga njurproblem så kommer du att få en annan dosering – se avsnitt 3.

### **Om du är underviktig**

Prata med din läkare när du tar Otezla om du oavsiktligt går ner i vikt.

## **Magproblem**

Om du upplever svår diarré, illamående eller kräkningar ska du tala med din läkare.

## **Barn och ungdomar**

Otezla har inte studerats hos barn och ungdomar och därför rekommenderas inte användning hos barn och ungdomar i åldern 17 år och yngre.

## **Andra läkemedel och Otezla**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel, (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Detta beror på att Otezla kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur Otezla verkar.

Innan du tar Otezla ska du i synnerhet tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- rifampicin – ett antibiotikum som används mot tuberkulos
- fenytoin, fenobarbital och karbamazepin – läkemedel som används vid behandling av krampanfall eller epilepsi
- johannesört – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel mot lindrig oro och lätt nedstämdhet.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Det finns begränsad information om effekterna av Otezla vid graviditet. Du bör inte bli gravid när du tar detta läkemedel och du ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Otezla. Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjolk. Du ska inte använda Otezla när du ammar.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Otezla har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **Otezla innehåller laktos**

Otezla innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Otezla**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

- När du först börjar ta Otezla får du en ”startförpackning”, som innehåller alla de doser som anges i tabellen nedan.
- ”Startförpackningen” är tydligt märkt för att säkerställa att du tar rätt tablett vid rätt tid.
- Behandlingen börjar med en lägre dos som kommer att ökas gradvis under de första 6 behandlingsdagarna.
- ”Startförpackningen” innehåller också tillräcklig mängd tabletter för ytterligare 8 dagar med den rekommenderade dosen (dag 7 till 14).

- Den rekommenderade dosen av Otezla är 30 mg två gånger per dag efter att dosökningsfasen är avslutad – en 30 mg-dos på morgonen och en 30 mg-dos på kvällen, med ungefär 12 timmars mellanrum, med eller utan mat.
- Detta blir en daglig dos på 60 mg. I slutet av dag 6 har du nått denna rekommenderade dos.
- När den rekommenderade dosen har uppnåtts kommer du bara att få tablettstyrkan 30 mg i dina utskrivna förpackningar. Du behöver bara gå igenom detta skede av gradvis ökning av dosen en gång, även om du börjar om med behandling.

Dag	Morgondos	Kvällsdos	Total daglig dos
Dag 1	10 mg (rosa)	<b>Ta inte någon dos</b>	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 och framåt	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

### Patienter med svåra njurproblem

Om du har svåra njurproblem är den rekommenderade dosen av Otezla 30 mg **en gång per dag (morgondos)**. Din läkare kommer att tala om för dig hur du ökar dosen när du börjar ta Otezla första gången.

### Hur och när du ska ta Otezla

- Otezla ska tas via munnen (oralt).
- Svälj tablettarna hela, helst med vatten.
- Du kan ta tablettarna antingen med eller utan mat.
- Ta Otezla vid ungefär samma tid varje dag, en tablett på morgonen och en tablett på kvällen.

Om ditt tillstånd inte har förbättrats efter sex månaders behandling ska du tala med din läkare.

### Om du har tagit för stor mängd av Otezla

Om du har tagit för stor mängd av Otezla ska du omedelbart tala med läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

### Om du har glömt att ta Otezla

- Om du har glömt att ta en dos av Otezla ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det nästan är dags för nästa dos, hoppa du bara över den glömda dosen. Ta nästa dos vid vanlig tid.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### Om du slutar att ta Otezla

- Du ska fortsätta att ta Otezla tills din läkare säger att du ska sluta.
- Sluta inte att ta Otezla utan att tala med din läkare först.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

## Allvarliga biverkningar – depression och självmordstankar

Berätta omedelbart för din läkare om eventuella förändringar i beteende eller humör, depressionskänslor, självmordstankar eller självmordsbeteende (detta är mindre vanligt).

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- diarré
- illamående
- huvudvärk, migrän eller spänningshuvudvärk
- övre luftvägsinfektioner såsom förkylning, rinnande näsa eller bihåleinfektion

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hosta
- ryggsmärta
- kräkningar
- trötthetskänsla
- magsmärta
- aptitlöshet
- täta tarmtömningar
- sömnsvårigheter (sömlöshet)
- magbesvär eller halsbränna
- inflammation och svullnad av luftrören i lungorna (bronkit)
- vanlig förkylning (nasofaryngit)
- depression

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- utslag
- nässelutslag (urtikaria)
- viktförlust
- allergisk reaktion
- blödning i tarm eller magsäck
- självmordstankar eller -beteende

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal personer):

- allvarlig allergisk reaktion (kan omfatta svullnad av ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen som kan leda till svårighet att andas eller svälja)

Om du är 65 år eller äldre kan du ha en högre risk för komplikationer som svår diarré, illamående och kräkningar. Om dina magproblem blir allvarliga ska du tala med din läkare.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Otezla ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blistret, plånbokskortet eller kartongen efter EXP. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.

- Använd inte detta läkemedel om du märker någon skada eller några tecken på manipulering på läkemedelsförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är apremilast.

- Otezla 10 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg apremilast.
- Otezla 20 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg apremilast.
- Otezla 30 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg apremilast.

Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

- Filmdrageringen innehåller poly(vinylalkohol), titandioxid (E171), makrogol (3350), talk och röd järnoxid (E172).
- 20 mg filmdragerad tablett innehåller även gul järnoxid (E172).
- 30 mg filmdragerad tablett innehåller även gul järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Otezla 10 mg filmdragerad tablett är en rosa, rombisk filmdragerad tablett märkt med ”APR” på ena sidan och ”10” på den andra sidan.

Otezla 20 mg filmdragerad tablett är en brun, rombisk filmdragerad tablett märkt med ”APR” på ena sidan och ”20” på den andra sidan.

Otezla 30 mg filmdragerad tablett är en beige, rombisk filmdragerad tablett märkt med ”APR” på ena sidan och ”30” på den andra sidan.

### Förpackningsstorlekar

- Startförpackningen är som en hopvikbar plånbok innehållande 27 filmdragerade tabletter: 4 x 10 mg tabletter, 4 x 20 mg tabletter och 19 x 30 mg tabletter.
- Standardförpackningen för en månad innehåller 56 x 30 mg filmdragerade tabletter.
- Standardförpackningen för tre månader innehåller 168 x 30 mg filmdragerade tabletter.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederländerna

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederländerna

### **Tillverkare**

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Nederländerna



**Tillverkare**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

För mer information, kontakta den lokala representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning av detta läkemedel.

**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**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**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

**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**

Genesis Biopharma România SRL  
Tel: +40 21 403 4074

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 22765735

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Slovenská republika**

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

**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**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Detaljerad och uppdaterad information om detta läkemedel får du genom att skanna QR-koden på ytterförpackningen med en smarttelefon. Samma information finns också på följande URL:  
[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com).

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.