

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 30 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Apremilast Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg apremilast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én filmdrasjert tablett inneholder 67 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg apremilast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én filmdrasjert tablett inneholder 133 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Apremilast Accord 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 30 mg apremilast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én filmdrasjert tablett inneholder 200 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Apremilast Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, diamantformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "A1" på den ene siden og ingenting på den andre siden. Størrelsen av tablett er omtrent 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Brune, diamantformede bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "A2" på den ene siden og ingenting på den andre siden. Størrelsen av tablett er omtrent 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Beige, diamantformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "A3" på den ene siden og ingenting på den andre siden. Størrelsen av tablett er omtrent 12 x 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Psoriasisartritt

Apremilast Accord, 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

Apremilast Accord er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (PSOR) 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).

Psoriasis hos pediatriske pasienter

Apremilast Accord er indisert for behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder og med en vekt på minst 20 kg og som er kandidater for systemisk behandling.

Behcets sykdom

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

Dosering

Voksne pasienter med psoriasisartritt, psoriasis eller Behcets sykdom

Den anbefalte dosen av apremilast for voksne pasienter er 30 mg tatt oralt to ganger daglig. Det kreves en titreringsplan ved oppstart, som vist nedenfor i tabell 1.

Tabell 1. Dosetitreringsplan for voksne pasienter

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

Pediatriske pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Den anbefalte dosen av apremilast til pediatriske pasienter fra 6 år og oppover med moderat til alvorlig plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt. Den anbefalte dosen av apremilast er 20 mg tatt oralt to ganger daglig for pediatriske pasienter som veier fra 20 kg til under 50 kg, og 30 mg tatt oralt to ganger daglig for pediatriske pasienter som veier minst 50 kg, i henhold til den innledende titreringsplanen vist nedenfor i tabell 2.

Tabell 2. Dosetitreringsplan for pediatriske pasienter

Kroppsvekt	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
20 kg til	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

under 50 kg											
50 kg eller mer	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Alle indikasjoner (psoriasis hos voksne og barn, psoriasisartritt, Behcets sykdom)

Retitrering etter innledende titrering er ikke nødvendig.

Den anbefalte dosen apremilast to ganger daglig bør tas med ca. 12 timers mellomrom (morgen og kveld), uten restriksjoner med hensyn til mat.

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

Voksne pasienter med psoriasisartritt, psoriasis eller Behcets sykdom

Dosejustering er ikke nødvendig hos voksne pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Apremilastdosen skal reduseres til 30 mg én gang daglig hos voksne 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).

Pediatrike pasienter med moderat til alvorlig psoriasis

Ingen dosejustering er nødvendig hos pediatrike pasienter fra 6 år og oppover med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pediatrike pasienter fra 6 år og oppover med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/minutt estimert med Cockcroft-Gault-formelen), anbefales dosejustering. Apremilastdosen skal reduseres til 30 mg én gang daglig hos pediatrike pasienter som veier minst 50 kg og til 20 mg én gang daglig hos pediatrike pasienter som veier mellom 20 kg og mindre enn 50 kg. For innledende dosetitrering i disse gruppene anbefales det at apremilast titreres kun ved bruk av morgendosene som er oppført i tabell 2 ovenfor for den aktuelle kroppsvektkategorien, og at kveldsdosene hoppes over.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av apremilast har ikke blitt fastslått hos barn med moderat til alvorlig plakkpsoriasis under 6 års alder eller med en kroppsvekt under 20 kg eller ved andre pediatrike indikasjoner. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Apremilast Accord 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 Apremilast Accord bør reduseres til 30 mg én gang daglig hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos pediatrike pasienter fra 6 år og oppover med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal dosen reduseres til 30 mg én gang daglig for pediatrike pasienter som veier minst 50 kg og til 20 mg én gang daglig for barn som veier 20 kg til under 50 kg (se pkt. 4.2 og 5.2).

Undervektige pasienter

Pasienter som er undervektige og pediatrike pasienter som har en kroppsmasseindeks som ligger på grensen til lav 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 topikalbehandling (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 embryoføtal 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 hos voksne med 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 hos voksne med 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 ryggsmertor (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 voksne pasienter behandlet med apremilast er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens for alle bivirkninger. Innenfor hvert organklasser og frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene ble fastslått ut fra data fra det kliniske utviklingsprogrammet for apremilast og etter markedsføring hos voksne pasienter. Frekvensen av bivirkningene er som rapportert i apremilastgruppene av de fire fase III-studier ved PsA (n = 1945) eller de to fase III-studier ved PSOR (n = 1184), og i fase III-studien ved Behcets sykdom (n = 207). (Den høyeste frekvensen fra enten datagruppen er representert i tabell 3).

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

Tabell 3. Sammenheng av bivirkninger ved psoriasisartritt (PsA), psoriasis (PSOR) og Behcets sykdom

Organklasser	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
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ^{*,a}
	Vanlige	Migrene*
		Spenningshodepine*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste

Organklasssystem	Frekvens	Bivirkning
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 voksne 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 voksne 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.

Pediatrike pasienter

Sikkerheten av apremilast ble vurdert i en 52-ukers klinisk studie med pediatrike pasienter i alderen 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (SPROUT-studien). Sikkerhetsprofilen for apremilast som ble observert i studien, var i samsvar med sikkerhetsprofilen som tidligere er fastslått hos voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

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 mediatorer 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 inducerbar 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 1 493 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 psoriasislesjon (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 4. 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 4. Andel av pasienter med ACR-respons i studie PALACE 1, PALACE 2 og PALACE 3 hver for seg og samlet, i uke 16

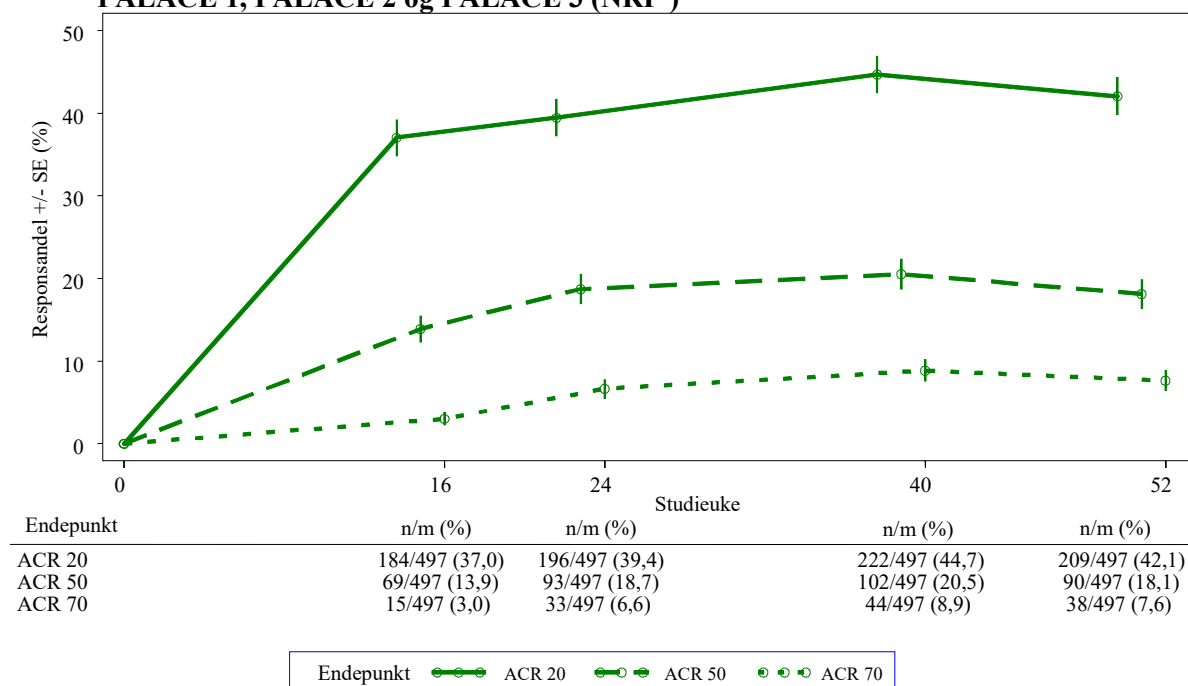
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMLET	
N ^a	Placebo +/- DMARDs n=168	Apremilast 30 mg to ganger daglig +/- DMARDs n=168	Placebo +/- DMARDs n=159	Apremilast 30 mg to ganger daglig +/- DMARDs n=162	Placebo +/- DMARDs n=169	Apremilast 30 mg to ganger daglig +/- DMARDs n=167	Placebo +/- DMARDs n=496	Apremilast 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 helserelatert 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 helserelatert 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 hos voksne

Sikkerhet og effekt av apremilast ble undersøkt i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studiene ESTEEM 1 og ESTEEM 2) som inkluderte totalt 1 257 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 topikalkortikosteroider 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 topikal 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 5 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 5. 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 = statistisk 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 6).

Tabell 6. 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 topikal 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 topikal 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 hodebunnsporiasis 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 6).

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 5). Bedring i DLQI vedvarte til uke 52 hos forsøkspersoner som ble rerandomisert til apremilast i uke 32 (tabell 6). 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.

Psoriasis hos pediatriske pasienter

En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (SPROUT) ble gjennomført på 245 pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til og med 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling. De inkluderte forsøkspersonene hadde en sPGA-skår på ≥ 3 (moderat eller alvorlig sykdom), BSA-involvering på ≥ 10 % og PASI-skår på ≥ 12 , med psoriasis som var utilstrekkelig kontrollert av eller uegnet for topikalbehandling.

Forsøkspersonene ble randomisert 2:1 til å få enten apremilast ($n = 163$) eller placebo ($n = 82$) i 16 uker. Forsøkspersoner med en utgangsvekt på 20 kg til < 50 kg fikk apremilast 20 mg to ganger daglig eller placebo to ganger daglig, og forsøkspersoner med en utgangsvekt ≥ 50 kg fikk apremilast 30 mg to ganger daglig eller placebo to ganger daglig. I uke 16 ble placebogruppen byttet til apremilast (med dose basert på utgangsvekten), og apremilastgruppen fortsatte med legemiddelet (i henhold til den opprinnelige doseringen) til og med uke 52. Forsøkspersonene fikk lov til å bruke

lavpotente eller svake topikale kortikosteroider i ansiktet, armhulen og lysken, og umedisinerte fuktighetskremer kun for lesjoner på kroppen.

Det primære endepunktet var andelen forsøkspersoner som oppnådde en sPGA-respons (definert som en skår på fin [0] eller nesten fin [1] med minst en reduksjon på 2 poeng fra baseline) i uke 16. Det viktigste sekundære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde en PASI-75-respons (minst 75 % reduksjon i PASI-skår fra baseline) ved uke 16. Andre endepunkter ved uke 16 inkluderte andelen forsøkspersoner som oppnådde PASI-50-respons (minst 50 % reduksjon i PASI-skår fra baseline), PASI-90-respons (minst 90 % reduksjon i PASI-skår fra baseline) og *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)-respons (CDLQI-totalskår på 0 eller 1), prosentvis endring fra baseline i affisert BSA, endring fra baseline i PASI-skår og endring fra baseline i CDLQI-totalskår.

De inkluderte forsøkspersonene var i alderen 6 til 17 år, med en medianalder på 13 år. 41,2 % av forsøkspersonene var mellom 6 og 11 år, og 58,8 % av forsøkspersonene var mellom 12 og 17 år. Gjennomsnittlig BSA-involvering ved baseline var 31,5 % (median 26,0 %), gjennomsnittlig PASI-skår ved baseline var 19,8 (median 17,2), og andelen forsøkspersoner med en sPGA-skår på 3 (moderat) og 4 (alvorlig) ved baseline var henholdsvis 75,5 % og 24,5 %. Av de inkluderte pasientene hadde 82,9 % ikke fått tidligere konvensjonell systemisk behandling, 82,4 % hadde ikke fått tidligere lysbehandling, og 94,3 % var biologisk naive.

Effektresultatene i uke 16 er presentert i tabell 7.

Tabell 7. Effektresultater i uke 16 hos barn med moderat til alvorlig plakksoriasis (ITT-populasjon)

Endepunkt ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Antall randomiserte pasienter	N = 82	N = 163
sPGA-respons ^b	11,5 %	33,1 %
PASI-75-respons ^b	16,1 %	45,4 %
PASI-50-respons ^b	32,1 %	70,5 %
PASI-90-respons ^b	4,9 %	25,2 %
Prosentvis endring fra baseline i påvirket BSA ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Endring fra baseline i CDLQI-skår ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Antall forsøkspersoner med baseline CDLQI-score ≥ 2	N = 76	N = 148
CDLQI-respons ^b	31,3 %	35,4 %

BSA = kroppsareal; CDLQI = dermatologisk livskvalitetsindeks for barn; ITT = med hensikt å behandle;

PASI = psoriasisområde og alvorlighetsgradsindeks; sPGA = statisk total legeevaluering;

^a Apremilast 20 eller 30 mg to ganger daglig vs. placebo i uke 16; p-verdi < 0,0001 for sPGA-respons og PASI-75-respons, nominell p-verdi < 0,01 for alle andre endepunkter unntatt CDLQI-respons (nominell p-verdi 0,5616)

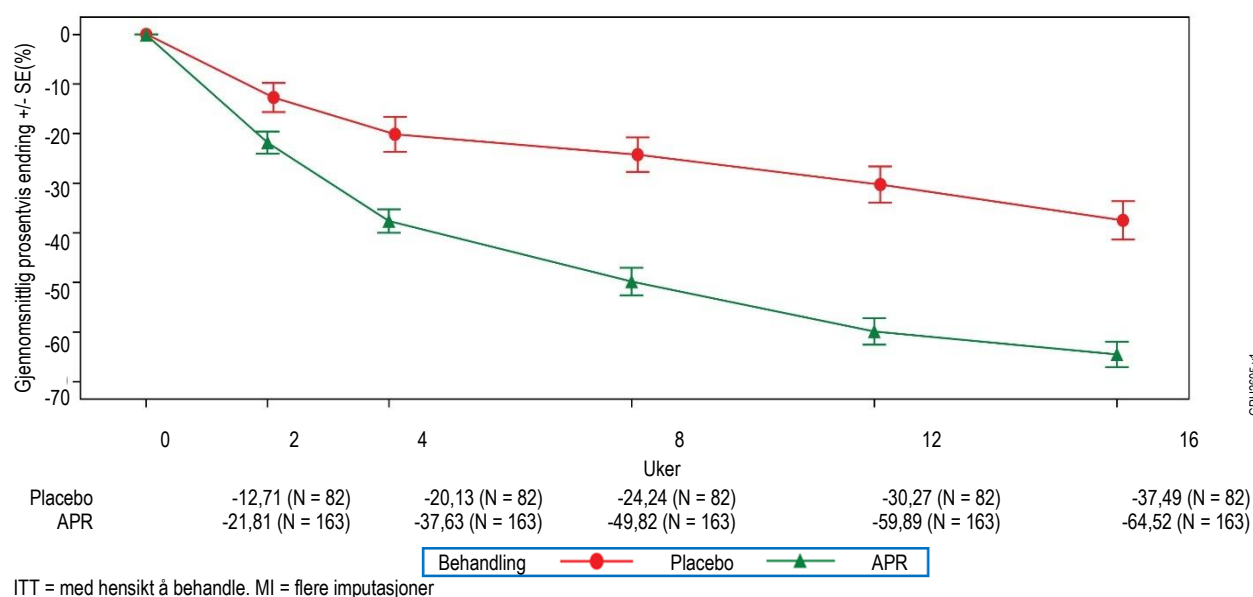
^b Andel av forsøkspersonene som oppnådde responsen

^c Minste kvadraters gjennomsnitt +/- standardfeil

^d 0 = beste skår, 30 = dårligste skår

Den gjennomsnittlige prosentvise endringen fra baseline i total PASI-skår hos apremilastbehandlede og placebobehandlede forsøkspersoner i den placebokontrollerte fasen er vist på figur 2.

Figur 2. Prosentvis endring fra baseline i total PASI-skår til og med uke 16 (ITT-populasjon; MI)



Hos pasienter som opprinnelig var randomisert til apremilast, vedvarte sPGA-respons, PASI-75-respons og de andre endepunktene oppnådd i uke 16, til uke 52.

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 8. 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.

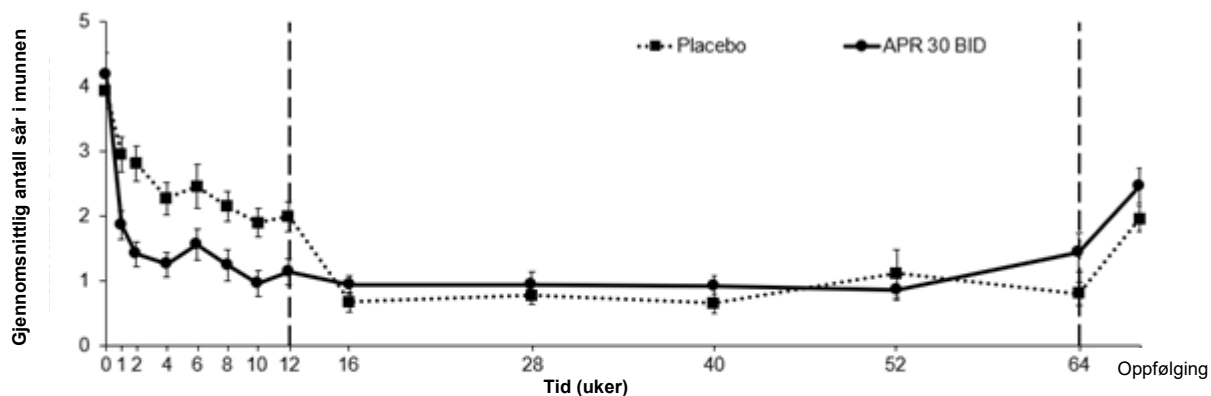
^c VAS = visuell analog skala; 0 = ingen smerte, 100 = verst tenkelige smerter.

^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 3 og 4).

Blant pasientene som opprinnelig ble randomisert til 30 mg apremilast to ganger daglig, og som fortsatte i studien, var andelene 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 3 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)

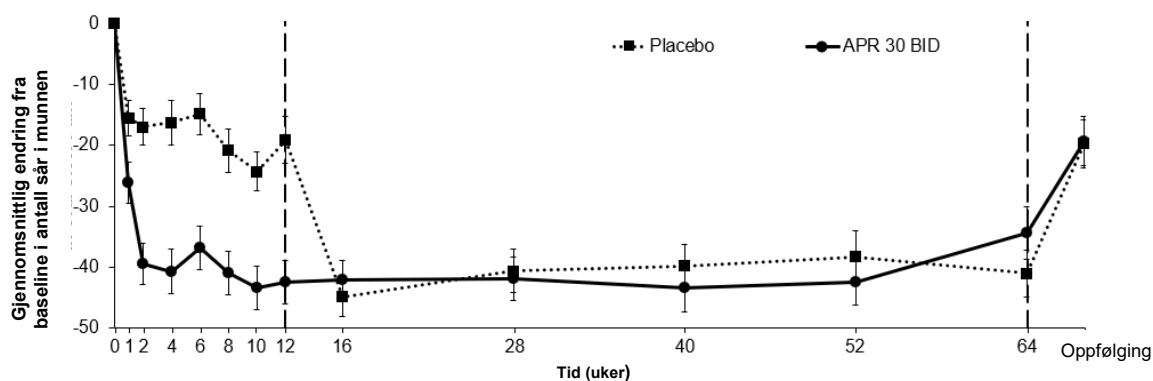
ITT = med hensikt å behandle; DAO = data som observert.

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 4 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.

Pediatriske pasienter

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med apremilast i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved Bechets sykdom og psoriasisartritt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

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 (V_d) 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 medierte 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.

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken til apremilast ble evaluert i en klinisk studie med forsøkspersoner i alderen 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis ved det anbefalte pediatrike doseregimet (se pkt. 5.1). Populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte at steady-state eksponering (AUC og $C_{\max}$) av apremilast hos pediatrike pasienter som fikk det pediatrike doseringsregimet (20 mg eller 30 mg to ganger daglig, basert på kroppsvekt) var lik *steady-state* eksponering hos voksne pasienter ved dosen på 30 mg to ganger daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen relevant forskjell i farmakokinetikken til apremilast mellom voksne 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.

Hos 8 voksne 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. Dosen av apremilast skal reduseres til 30 mg én gang daglig hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR under 30 ml/minutt/1,73 m² eller CL_{cr} < 30 ml/minutt).

Hos pediatrike pasienter fra 6 år og oppover med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal dosen av apremilast reduseres til 30 mg én gang daglig for barn som veier minst 50 kg og til 20 mg én gang daglig for barn som veier 20 kg til mindre enn 50 kg (se pkt. 4.2).

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 mordyrene 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 1 000 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 gentoksisk. 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 immuntoksisk, hudirritasjons- eller fototoksisk potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)
Vannfri kolloidal silika (E551)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Diacetylerter monoglyserider (E472a)
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

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Apremilast Accord (startpakninger)

Blisterpakninger av PVC/PVDC-aluminiumfolie inneholdende 27 filmdrasjerte tabletter (4 × 10 mg, 23 × 20 mg).

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

Apremilast Accord 20 mg pakninger

Blisterpakninger av PVC/PVDC-aluminiumfolie inneholdende 14 filmdrasjerte tabletter, i pakningsstørrelser på 56 tabletter.

Perforerte slutt-doseblisterpakninger av PVC/PVDC-aluminium som inneholder 14 x 1 filmdrasjerte tabletter, i en pakningsstørrelse på 56 x 1 tabletter.

Apremilast Accord 30 mg pakninger

Blisterpakninger av PVC/PVDC-aluminium inneholdende 14 filmdrasjerte tabletter, i en pakningsstørrelse på 56 tabletter eller multipakninger inneholdende 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte slutt-doseblisterpakninger av PVC/PVDC-aluminium som inneholder 14 x 1 filmdrasjerte tabletter, i en pakningsstørrelse på 56 x 1 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg tabletter, filmdrasjerte (behandlingsstartpakning)

EU/1/24/1796/005

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletter, filmdrasjerte (behandlingsstartpakning)

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Apremilast Accord 30 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 april 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

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, Preparatomtale, 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 milepæl (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

Apremilast Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg eller 20 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 filmdrasjerte tabletter à 10 mg
23 filmdrasjerte tabletter à 20 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

Uke 1

Uke 2

Dag 1 Dag 8

Dag 2 Dag 9

Dag 3 Dag 10

Dag 4 Dag 11

Dag 5 Dag 12

Dag 6 Dag 13

Dag 7 Dag 14

Sol som symbol for morgendose

Måne som symbol for kveldsdose

Se mappen for daglig dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1796/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Mappe inneholdende 2-ukers behandlingsinitieringspakke

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 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 8

Dag 2 Dag 9

Dag 3 Dag 10

Dag 4 Dag 11

Dag 5 Dag 12

Dag 6 Dag 13

Dag 7 Dag 14
Sol som symbol for morgendose
Måne som symbol for kveldsdose
Se mappen for daglig dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1796/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg
Apremilast Accord 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

Apremilast Accord 10 mg tabletter
Apremilast Accord 20 mg tabletter

apremilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 10 mg tabletter

Apremilast Accord 20 mg tabletter

Apremilast Accord 30 mg tabletter

apremilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
56 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1796/006
EU/1/24/1796/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Apremilast Accord 20 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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 30 mg filmdrasjerte tabletter
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Apremilast Accord 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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE (med “blue box”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apremilast Accord 30 mg filmdrasjerte tabletter
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 168 (3 pakninger à 56) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1796/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Apremilast Accord 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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE FOR MULTIPAKNINGER uten “blue box”****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Apremilast Accord 30 mg filmdrasjerte tabletter
apremilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg apremilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

56 filmdrasjerte tabletter. Komponent i en multipakning, selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLAT

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1796/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Apremilast Accord 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 20 mg tabletter
apremilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Apremilast Accord 30 mg tabletter
apremilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Apremilast Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Apremilast Accord 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 eller apotek 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 eller apotek 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 Apremilast Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Apremilast Accord
3. Hvordan du bruker Apremilast Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Apremilast Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Apremilast Accord er og hva det brukes mot

Hva Apremilast Accord er

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

Hva Apremilast Accord brukes mot

Apremilast Accord 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 plakksoriasis** – 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.

Apremilast Accord brukes til behandling av barn og ungdom som er 6 år og eldre og som veier minst 20 kg, med følgende tilstand

- **Moderat til alvorlig plakksoriasis** – hvis legen din bestemmer at det er hensiktsmessig for deg å ta en systemisk behandling som Apremilast Accord.

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 Apremilast Accord virker

Psoriasisartritt, psoriasis og Behcets sykdom er vanligvis livsvarige tilstander, og det foreligger for tiden ingen kur. Apremilast Accord 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 Apremilast Accord 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 hos voksne gir behandling med Apremilast Accord bedring av hovne og smertefulle ledd, og det kan gi bedre generell fysisk funksjon.

Ved psoriasis hos voksne og hos barn og ungdom fra 6 års alder og som veier minst 20 kg, gir behandling med Apremilast Accord en reduksjon av psoriasishudplakk og andre tegn og symptomer ved sykdommen.

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

Det er også vist at Apremilast Accord bedrer livskvaliteten hos voksne og pediatriske pasienter med psoriasis, voksne pasienter med psoriasisartritt og voksne pasienter med 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 Apremilast Accord

Bruk ikke Apremilast Accord:

- 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 Apremilast Accord.

Depresjon og selvmordstanker

Fortell legen din før du begynner Apremilast Accord 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 sinnsstemning, følelse av depresjonen og eventuelle selvmordstanker du kan ha etter å ha tatt Apremilast Accord.

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 Apremilast Accord.

Mageproblemer

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

Barn og ungdom

Apremilast Accord anbefales ikke til bruk hos barn som har moderat til alvorlig plakkpsoriasis og som er under 6 år eller veier mindre enn 20 kg, fordi det ikke er undersøkt i disse alders- og vektgruppene.

Apremilast Accord anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år ved andre indikasjoner, fordi sikkerhet og effekt ikke er fastslått i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Apremilast Accord

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 Apremilast Accord kan påvirke hvordan visse andre legemidler virker. Visse andre legemidler kan også påvirke hvordan Apremilast Accord virker.

Rådfør deg særlig med lege eller apotek før du bruker Apremilast Accord 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

Bruk ikke Apremilast Accord dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

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 Apremilast Accord påvirker graviditet. Du må ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet, og du skal bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med Apremilast Accord.

Det er ikke kjent om dette legemidlet går over i morsmelk. Du skal ikke bruke Apremilast Accord mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Apremilast Accord påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Apremilast Accord inneholder laktose

Apremilast Accord 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 Apremilast Accord

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 Apremilast Accord får du en "startpakning" som inneholder nok tabletter til totalt to ukers behandling.
- "Startpakningen" er klart merket slik at du skal ta riktig tablett til riktig tid.
- Behandlingen starter med en lav dose og økes gradvis i den første uken av behandlingen (titreringsfase).
- "Startpakningen" inneholder nok tabletter til ytterligere en uke med anbefalt dose.
- Når anbefalt dose er nådd, får du kun én enkelt tablett i dine foreskrevne pakker.
- Du trenger aldri senere gå gjennom perioden med gradvis doseøkning, heller ikke hvis du slutter og gjenopptar behandlingen.

Voksne

- Den anbefalte dosen av Apremilast Accord for voksne pasienter er 30 mg to ganger daglig etter at titreringsfasen er fullført, som vist i tabellen nedenfor – 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.

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

Barn og ungdom fra 6 år og oppover

- Dosen med Apremilast Accord vil være basert på kroppsvekt.

For pasienter som veier fra 20 kg til mindre enn 50 kg: Den anbefalte dosen av Apremilast Accord er 20 mg to ganger daglig etter at titreringsfasen er fullført, som vist i tabellen nedenfor – én 20 mg dose om morgenen og én 20 mg dose om kvelden, med ca. 12 timers mellomrom, med eller uten mat. Dette gir en total døgndose på 40 mg.

	Vekt på 20 kg til under 50 kg		
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)	20 mg (brun)	40 mg
Dag 6 og deretter	20 mg (brun)	20 mg (brun)	40 mg

For pasienter som veier minst 50 kg: Den anbefalte dosen av Apremilast Accord er 30 mg to ganger daglig etter at titreringsfasen er fullført (det samme som voksen dose), som vist i tabellen nedenfor –

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.

	Vekt på 50 kg eller mer		
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

Pasienter med alvorlige nyreproblemer

Dersom du er en voksen med alvorlige nyreproblemer, er den anbefalte dosen av Apremilast Accord 30 mg **én gang daglig (morgendose)**.

Hos barn og ungdom fra 6 år og oppover med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er den anbefalte dosen av Apremilast Accord 30 mg **én gang daglig (morgendose)** for pasienter som veier minst 50 kg, og 20 mg **én gang daglig (morgendose)** for barn som veier 20 kg til mindre enn 50 kg.

Legen forteller deg hvordan du skal øke dosen når du begynner med Apremilast Accord. Legen din kan råde deg til å bare ta morgendosen som er vist i tabellen ovenfor som gjelder for deg (for voksne eller for barn/ungdom), og at du hopper over kveldsdosen.

Hvordan og når du skal ta Apremilast Accord

- Apremilast Accord skal inntas via munnen.
- Svelg tablettene hele, helst med vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Ta Apremilast Accord 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 Apremilast Accord

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

Dersom du har glemt å ta Apremilast Accord

- Dersom du har glemt en dose med Apremilast Accord, 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 Apremilast Accord

- Du skal fortsette å ta Apremilast Accord til legen ber deg slutte.
- Avbryt ikke behandling med Apremilast Accord 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
- ryggsmarter
- 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, 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 Apremilast Accord

- 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.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- 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 Apremilast Accord

Virkestoff er apremilast.

Apremilast Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter: én filmdrasjert tablett inneholder 10 mg apremilast.

Apremilast Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter: én filmdrasjert tablett inneholder 20 mg apremilast.

Apremilast Accord 30 mg filmdrasjerte tabletter: én filmdrasjert tablett inneholder 30 mg apremilast.

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

- Filmdrasjeringen inneholder hypromellose (E464), titandioksid (E171), diacetylerede monoglyserider (E472a), 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 Apremilast Accord ser ut og innholdet i pakningen

Apremilast Accord 10 mg filmdrasjert tablett er en rosa, diamantformet, bikonveks filmdrasjert tablett merket med "A1" på den ene siden og ingenting på den andre siden. Størrelsen av tablett er omtrent 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg filmdrasjert tablett er en brun, diamantformet, bikonveks filmdrasjert tablett merket med "A2" på den ene siden og ingenting på den andre siden. Størrelsen av tablett er omtrent 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg filmdrasjert tablett er en beige, diamantformet, bikonveks filmdrasjert tablett merket med "A3" på den ene siden og ingenting på den andre siden. Størrelsen av tablett er omtrent 12 x 6 mm.

Pakningsstørrelser for startpakning

Startpakningene er foldemapper som inneholder:

- 27 filmdrasjerte tabletter: 4 × 10 mg tabletter og 23 × 20 mg tabletter
- 27 filmdrasjerte tabletter: 4 × 10 mg tabletter, 4 × 20 mg tabletter og 19 × 30 mg tabletter.

Pakningsstørrelser med Apremilast Accord 20 mg tabletter

- En-måned standardpakning inneholder 56 × 20 mg filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblister på 56 × 1 × 20 mg filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser med Apremilast Accord 30 mg tabletter

- En-måned standardpakning inneholder 56 × 30 mg filmdrasjerte mg tabletter eller perforerte endoseblister på 56 × 1 × 30 mg filmdrasjerte tabletter.

- Tre måneders standard multipakning inneholder 168×30 mg filmdrasjerte tabletter (3 pakninger à 56).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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