

 16. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Apremilast "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33349

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apremilast "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Apremilast "Stada" 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg apremilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 42 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Apremilast "Stada" 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg apremilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 85 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Apremilast "Stada" 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg apremilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 127 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Apremilast "Stada" 10 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, ovale, bikonvekse (8 mm i længde og 4 mm i bredde).

Apremilast "Stada" 20 mg filmovertrukne tabletter

Brune, ovale, bikonvekse (10 mm i længde og 5 mm i bredde).

Apremilast "Stada" 30 mg filmovertrukne tabletter

Beige, ovale, bikonvekse (13 mm i længde og 6 mm i bredde)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Psoriasis artritis

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

Psoriasis

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

Behcets sygdom

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

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen med Apremilast "Stada" bør påbegyndes af specialister med erfaring i diagnose og behandling af psoriasis, psoriasis artritis eller Behcets sygdom.

**Dosering**

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

**Tablet 1. Skema for dosistitrering**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 | Dag 5 | Dag 6 & derefter |
| AM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM | AM | PM |
| 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 30 mg | 30 mg | 30 mg |

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

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

***Specielle populationer***

Ældre patienter

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dosis af apremilast bør reduceres til 30 mg én gang dagligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion 4 (kreatininclearance under 30 ml pr. minut, estimeret via Cockcroft-Gault-ligningen). For den indledende dosistitrering i denne gruppe anbefales det, at apremilast kun titreres med AM-skemaet, som er anført i tabel 1, og at PM-doserne springes over (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

**Administration**

Apremilast "Stada" er til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal sluges hele for at undgå beskadigelse af filmovertrækket og de kan tages enten sammen med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* graviditet (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Diarré, kvalme og opkastning

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

Psykiske forstyrrelser

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

Svær nedsat nyrefunktion

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

Undervægtige patienter

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

Hjælpestoffer

Lactose: Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galaktoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. anbefalede dosis (30 mg 2 gange daglig, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af den kraftige cytokrom-P450 3A4 (CYP3A4) enzyminducer rifampicin førte til en reduktion af den systemiske eksponering over for apremilast, hvilket kan føre til et tab af apremilasts virkning. Derfor bør kraftige CYP3A4 enzyminducere (f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon) ikke anvendes sammen med apremilast. Administration af apremilast sammen med flere doser af rifampicin førte til en reduktion i arealet under kurven (AUC, koncentration vs. tid), og den maksimale serumkoncentration (Cmax) med hhv. ca. 72 % og 43 %. Apremilast-eksponeringen er nedsat, når det administreres sammen med kraftige CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin), og kan føre til et reduceret klinisk respons.

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

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker. I dyrestudier hos mus blev der ikke observeret nogen bivirkning på fertiliteten hos hanner ved eksponeringsniveauer, der var 3 gange den kliniske 6 eksponering, og hos hunner ved eksponeringsniveauer, der var 1 gang den kliniske eksponering. For prækliniske fertilitetsdata, se pkt. 5.3.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

Skema over bivirkninger

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

Bivirkningerne blev bestemt på basis af data fra det kliniske udviklingsprogram for apremilast og fra erfaring efter markedsføring. Hyppighederne af bivirkningerne er dem, der blev rapporteret i apremilastarmene i de fire fase III-studier af PsA (n = 1.945) eller de to fase III-studier af PSOR (n = 1.184) og i fase III-studiet af BD (n = 207) (den største hyppighed fra hver datapool vises i tabel 2).

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

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

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Infektion af de øvre luftvejea |
| Almindelig | BronkitisNasofaryngitis\* |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Nedsat appetit\* |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Insomnidepression. |
| Ikke almindelig | Selvmordstanker og -adfærd |
| Nervesystemet | Almindelige | Hovedpine \*, a. |
| Almindelig | Migræne \*,Spændingshovedpine\*. |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Hoste |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré \*,Kvalme \*. |
| Almindelig | Opkastning \*,DyspepsiHyppige afføringer,Øvre abdominal smerter \*,Gastroøsofageal reflukssygdom. |
| Ikke almindelig | Mavetarmblødning |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Udslæt,Urticaria. |
| Ikke kendt | Angioødem. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Rygsmerter \*. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Træthed. |
| Undersøgelser | Ikke almindelig | Vægttab |

\* Mindst én af disse bivirkninger blev rapporteret som værende alvorlig

a Frekvens rapporteret som almindelig i PsA og PSOR

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Psykiske forstyrrelser*

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

*Tab af legemsvægt*

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

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

Specielle populationer

*Ældre patienter*

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

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.medenbivirkning.dk](http://www.medenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

NBS – Kun til sygehuse og speciallæger (dermatologi og rheumatologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppresiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA32.

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier hos patienter med psoriasis artritis modulerede apremilast signifikant, men det hæmmede ikke fuldstændigt plasmaproteinniveauerne af IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, MMP-3 og TNF-α. Efter 40 ugers behandling med apremilast var der en reduktion i plasmaproteinniveauerne 9 af IL-17 og IL-23, samt en forhøjelse i IL-10. I kliniske studier hos patienter med psoriasis reducerede apremilast epidermis-fortykkelse af hudlæsionerne, inflammatorisk celleinfiltration og ekspressionen af proinflammatoriske gener, herunder generne for inducerbart nitrogenoxidsyntase (iNOS), IL-12/IL23p40, IL-17A, IL-22 og IL-8. I kliniske studier hos patienter med Behcets sygdom behandlet med apremilast var der en signifikant positiv sammenhæng mellem forandringen i plasma TNF-alfa og klinisk effektivitet, målt ved antallet af orale ulcera.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

*Psoriasis artritis*

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

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

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

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

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

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

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

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

\* p ≤ 0,01 for apremilast vs. placebo

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

a N er antallet af patienter, som blev randomiseret og behandlet



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

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

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

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

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

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

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

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

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

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

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

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

*Psoriasis*

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

Disse studier havde et sammenligneligt design til og med uge 32. I begge studierne blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til apremilast 30 mg 2 gange dagligt eller placebo i 16 uger (placebokontrolleret fase) og fra uge 16-32 fik alle patienter apremilast 30 mg to gange dagligt (vedligeholdelsesfase). I løbet af den randomiserede behandlings­afbrydelsesfase (uge 32-52) blev patienter, der oprindeligt blev randomiseret til apremilast, som opnåede en mindst 75 % reduktion i deres PASI-score (PASI-75) (ESTEEM 1) eller en 50 % reduktion i deres PASI-score (PASI-50) (ESTEEM 2) igen randomiseret efter uge 32 til enten placebo eller apremilast 30 mg to gange dagligt. Patienter, som igen blev randomiseret til placebo, og som mistede PASI-75-responset (ESTEEM 1) eller mistede 50 % af PASI-forbedringen efter uge 32 sammenlignet med baseline (ESTEEM 2), blev genbehandlet med apremilast 30 mg to gange dagligt. Patienterne, som ikke opnåede det tildelte PASIrespons efter uge 32, eller som indledningsvist blev randomiseret til placebo, blev i behandling med apremilast indtil uge 52.

Anvendelsen af svage topikale kortikosteroider på ansigt, i armhuler og i lysken, stenkulstjære shampoo samt/eller salicylsyrepræparater til hårbunden var tilladt i løbet af alle studierne. Desuden var det efter uge 32 tilladt at anvende topikale psoriasis­behandlinger og/eller lysbehandling ud over behandling med apremilast 30 mg to gange dagligt for personer, der ikke opnåede et PASI-75-respons i ESTEEM 1, eller et PASI-50-respons i ESTEEM 2.

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

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

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

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

**Tabel 4. Klinisk respons efter uge 16 i studierne ESTEEM 1 og ESTEEM 2 (FAS a, LOCFb)**

|  | **ESTEEM 1** | **ESTEEM 2** |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **30 mg to gange daglig APR \*** | **Placebo** | **30 mg to gange daglig APR \*** |
| **N** | 282 | 562 | 137 | 274 |
| **PASI c 75, n (%)** | 15 (5,3) | 186 (33,1) | 8 (5,8) | 79 (28,8) |
| sPGAd på klaret op eller næsten klaret op, n (%) | 11 (3,9) | 122 (21,7) | 6 (4,4) | 56 (20,4) |
| **PASI 50, n (%)** | 48 (17,0) | 330 (58,7) | 27 (19,7) | 152 (55,5) |
| **PASI 90, n (%)** | 1 (0,4) | 55 (9,8) | 2 (1,5) | 24 (8,8) |
| **Procent ændring BSAe (%) gennemsnit ± SD** | -6,9 ± 38,95 | -47,8 ± 38,48 | -6,1 ± 47,57 | -48,4 ± 40,78 |
| **Ændring af pruritus VASf (mm), gennemsnit ± SD** | -7,3 ± 27,08 | -31,5 ± 32,43 | -12,2 ± 30,94 | -33,5 ± 35,46 |
| **Ændring i DLQIg, gennemsnit ± SD** | -2,1 ± 5,69 | -6,6 ± 6,66 | -2,8 ± 7,22 | -6,7 ± 6,95 |
| **Ændring i SF-36 MCSh, gennemsnit ± SD** | -1,02 ± 9,161 | 2,39 ± 9,504 | 0,00 ± 10,498 | 2,58 ± 10,129 |

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

a FAS = fuldstændigt analysesæt (Full Analysis Set)

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

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

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

e BSA = legemsoverfladeareal (Body Surface Area)

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

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

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

Den kliniske fordel af apremilast blev vist i flere undergrupper defineret af baseline-demografi og baseline klinisk sygdomskarakteristik (herunder varigheden af psoriasissygdommen og patienter med tidligere psoriasis artritis). Den kliniske fordel ved apremilast blev også vist uanset tidligere anvendelse af psoriasismedicin og respons på tidligere psoriasisbehandling. Sammenlignelige responsrater blev observeret i alle vægtintervaller.

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

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

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

|  | **Tidspunkt** | **ESTEEM 1** | **ESTEEM 2** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Patienter, der opnåede PASI-75 efter uge 32** | **Patienter, der opnåede PASI-50 i uge32** |
| **Procent ændring PASI fra baseline, gennemsnit (%) ± SD a** | Uge 16 | -77,7 ± 20,30 | -69,7 ± 24,23 |
| Uge 32 | -88 ± 8,30 | -76,7 ± 13,42 |
| Uge 52 | -80,5 ± 12,60 | -74,4 ± 18,91 |
| **Ændring i DLQI fra baseline, gennemsnit ± SD a** | Uge 16 | -8,3 ± 6,26 | -7,8 ± 6,41 |
| Uge 32 | -8,9 ± 6,68 | -7,7 ± 5,92 |
| Uge 52 | -7,8 ± 5,75 | -7,5 ± 6,27 |
| **Andelen af person med psoriasis i hårbunden PGA (ScPGA) 0 or 1, n/N (%) b** | Uge 16 | 40/48 (83,3) | 21/37 (56,8) |
| Uge 32 | 39/48 (81,3) | 27/37 (73,0) |
| Uge 52 | 35/48 (72,9) | 20/37 (54,1) |

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

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

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

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

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

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

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

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

I studie ESTEEM 1 og ESTEEM 2 blev der vist signifikante forbedringer i livskvalitet, målt ved dermatologi livskvalitetsindeks (Dermatology Life Quality Index, DLQI) og SF-36v2MCS hos 15 patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebobehandlede patienter (tabel 4). Forbedringer i DLQI blev opretholdt til og med uge 52 hos personer, der igen blev randomiseret til apremilast efter uge 32 (tabel 5). Desuden blev der i studiet ESTEEM 1 opnået signifikante forbedringer i spørgeskemaet om arbejdsbegrænsninger (Work Limitations Questionnaire, WLQ-25) Index hos patienter, der fik apremilast, sammenlignet med placebo.

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

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

*Behcets sygdom*

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

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

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

Måling af orale ulcera

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

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

**Tabel 6. Clinical response of oral ulcers at week 12 in RELIEF (ITT population)**

| **Endepunkt a** | **Placebo****N = 103** | **Apremilast****30 mg BID****N = 104** |
| --- | --- | --- |
| AUCb for antallet af orale ulcera fra basislinje til uge 12 (MI) | LS middel 222,14 | LS middel 129,54 |
| Ændring i forhold til basislinje i smerterne fra orale ulcera som målt ved hjælp af VASc i uge 12 (MMRM) | LS middel -18,7 | LS middel -42,7 |
| Andel af forsøgspersoner, der opnår resolution af orale ulcera (fri for orale ulcera) ved uge 6, og som forbliver fri for orale ulcera ved hvert besøg i mindst 6 yderligere uger, i løbet af den 12-ugers placebokontrollerede behandlingsfase | 4,9 % | 29,8 % |
| Mediantid (uger) til resolution af orale ulcera i den placebokontrollerede behandlingsfase | 8,1 uger | 2,1 uger |
| Andel af forsøgspersoner med komplet orale ulcera-respons i uge 12 (NRI) | 22,3 % | 52,9 % |
| Andel af forsøgspersoner med delvis oral ulcus-responsd i uge 12 (NRI) | 47,6 % | 76,0 % |

ITT = hensigt at behandle (Intent To Treat); LS = mindste kvadrater (Least Squares); MI = multipel imputering

(Multiple Imputation); MMRM = blandet effekt-model med gentagne målinger (Mixed-effects Model for Repeated Measures);

NRI = non-responder imputering (Non-Responder Imputation); BID = to gange dagligt (twice daily).

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

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

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

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

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

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





Forbedringer i overordnet Behcets sygdom-aktivitet

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

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

Forbedringer i livskvalitet

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

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

Apremilast er et substrat og en svag hæmmer for P-glykoprotein (IC50 > 50 µM) *in vitro*. Det forventes imidlertid ikke, at der opstår klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, der medieres via P-gp.

Apremilast har kun en lille eller ingen hæmmende virkning (IC50 > 10 µM) på organisk aniontransporter (OAT)1 og OAT3, organisk kationtransporter (OCT)2, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3 eller brystcancer­resistensprotein (BCRP) *in vitro*, og det er ikke et substrat for disse transportere. Derfor er klinisk relevante lægemiddelinteraktioner ikke sandsynlige, når apremilast administreres sammen med lægemidler, der er substrater eller hæmmere af disse transportere.

Elimination

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

Ældre patienter

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

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen meningsfyldt forskel i farmakokinetikken af apremilast mellem personer med let eller moderat nyrefunktion og matchede raske personer (N = 8 af hver). Resultaterne støtter, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Apremilastdosis skal reduceres til 30 mg én gang dagligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR under 30 ml/min/1.73 m2 eller kreatininclearance < 30 ml/min). Hos 8 personer med svært nedsat nyrefunktion, som fik en enkelt dosis på 30 mg apremilast administreret, blev AUC og Cmax for apremilast forhøjet med hhv. 89 % og 42 %.

Nedsat leverfunktion

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Fertilitet og tidlig embryonal udvikling

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

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

Embryoføtal udvikling

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

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

Præ- og postnatal udvikling

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

Studier af karcinogenicitet

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

Genotoksicitetsstudier

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

Andre studier

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Pulveriseret cellulose

Lactosemonohydrat
Calciumcarbonat

Pregelatineret majsstivelse
Crospovidon
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

*Apremilast "Stada" 10 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose (E 464)
Macrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Jernoxid rød (E 172)

*Apremilast "Stada" 20 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose (E 464)
Macrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)

Jernoxid gul (E 172)
Jernoxid rød (E 172)

*Apremilast "Stada" 30 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

Jernoxid rød (E 172)

Jernoxid gul (E 172)
Jernoxid sort (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Apremilast "Stada" 30 mg

PVC/Alu folie blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 56 eller 168 filmovertrukne tabletter

PVC/Alu folie enkeltdosis blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 56×1 eller 168×1 filmovertrukne tabletter.

Apremilast "Stada" 10 mg, 20 mg og 30 mg (startpakke)

PVC/Alu folie blisterpakninger.

Pakningsstørrelse: 27 filmovertrukne tabletter (4×10 mg, 4×20 mg, 19×30 mg)

PVC/Alu enkeltdosis blisterpakninger.

Pakningsstørrelse: 27×1 filmovertrukne tabletter (4×10 mg, 4×20 mg, 19×30 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 69150

10 mg+20 mg+30 mg (startpakke): 69152

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-