

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Otezla 30 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg apremilast.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 171 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Beige, diamantvormige filmomhulde tablet van 30 mg met een lengte van 12 mm, met op de ene zijde “APR” en op de andere zijde “30” gegraveerd.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Arthritis psoriatica

Otezla, alleen of in combinatie met DMARD's (*disease-modifying antirheumatic drugs*), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die een onvoldoende respons hebben vertoond op of intolerant waren voor een eerdere DMARD-therapie (zie rubriek 5.1).

#### Psoriasis

Otezla is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis bij volwassen patiënten die geen respons hebben vertoond op of die een contra-indicatie hebben voor, of die intolerant zijn voor een andere systemische behandeling, zoals cyclosporine, methotrexaat of PUVA (psoraleen en ultraviolet-A-licht).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Otezla moet ingesteld worden door een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van psoriasis of psoriatische artritis.

#### Dosering

De aanbevolen dosis apremilast is 30 mg tweemaal daags oraal ingenomen, 's ochtends en 's avonds met een tussentijd van ongeveer 12 uur, zonder voedselrestricties. Een schema voor initiële titratie, zoals weergegeven in tabel 1, is vereist. Na initiële titratie is hertitratie niet noodzakelijk.

**Tabel 1: Schema voor dosistitratie**

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 & daarna	
VM	VM	NM	VM	NM	VM	NM	VM	NM	VM	NM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Als de patiënt een dosis is vergeten, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de vergeten dosis niet worden ingenomen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen.

Tijdens de beslissende onderzoeken werd de grootste verbetering in de eerste 24 weken van de behandeling waargenomen. Als een patiënt na 24 weken geen teken van therapeutisch voordeel vertoont, moet de behandeling opnieuw beoordeeld worden. De respons van de patiënt op de behandeling moet op regelmatige basis geëvalueerd worden. Er is geen klinische ervaring na 52 weken (zie rubriek 5.1).

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten*

Voor deze patiëntenpopulatie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.8 en 5.2).

##### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie. De dosis Otezla moet verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 30 ml per minuut, bepaald op basis van de Cockcroft-Gaultformule). Voor initiële dosistitratie in deze groep wordt aanbevolen om apremilast enkel voor de middag (VM) in tabel 1 te titreren en de namiddagdoses (NM) over te slaan (zie rubriek 5.2).

##### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Otezla is bestemd voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Diarree, misselijkheid en braken

Na het in de handel brengen zijn ernstige diarree, misselijkheid en braken gemeld, wat in verband werd gebracht met het gebruik van Otezla. De meeste voorvallen vonden plaats in de eerste paar weken van de behandeling. In sommige gevallen werden patiënten in het ziekenhuis opgenomen. Patiënten van 65 jaar of ouder kunnen een groter risico op complicaties lopen. Indien patiënten last krijgen van ernstige diarree, misselijkheid of braken, kan stopzetting van de behandeling met apremilast nodig zijn.

### Psychische stoornissen

Apremilast is geassocieerd met een verhoogd risico op psychische stoornissen zoals slapeloosheid en depressie. Na het in de handel brengen zijn er gevallen gezien van zelfmoordgedachten en -gedrag, waaronder zelfmoord, bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie (zie rubriek 4.8). De risico's en baten van het starten of continueren van de behandeling met apremilast dienen zorgvuldig te worden beoordeeld, indien patiënten eerdere of bestaande psychische klachten melden of indien er plannen bestaan voor gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die een grote kans op psychische gebeurtenis kunnen hebben. Patiënten en zorgverleners dienen te worden geïnstrueerd om de voorschrijver te informeren over eventuele veranderingen in gedrag of stemming en eventuele zelfmoordgedachten. Indien patiënten nieuwe of verergerende psychische klachten hebben, of indien zelfmoordgedachten of een zelfmoordpoging worden vastgesteld, wordt aangeraden om de behandeling met apremilast te stoppen.

### Ernstig verminderde nierfunctie

De dosis Otezla moet verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Patiënten met ondergewicht

Patiënten met ondergewicht bij het begin van de behandeling moeten hun lichaamsgewicht regelmatig laten controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch significant gewichtsverlies moeten deze patiënten door een arts worden onderzocht en moet stopzetting van de behandeling overwogen worden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van de sterke inductor van het cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4), rifampicine, resulteerde in een daling van de systemische blootstelling van apremilast, wat tot een verlies van werkzaamheid van apremilast kan leiden. Daarom is het gebruik van sterke inductoren van het CYP3A4-enzym (bijv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) in combinatie met apremilast niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van apremilast met meervoudige doses rifampicine resulteerde in een daling van het gebied onder de concentratie-versus-tijd-curve (AUC) van apremilast met ongeveer 72% en een daling van de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) met ongeveer 43%. De blootstelling van apremilast daalt bij gelijktijdige toediening met sterke inductoren van CYP3A4 (bijv. rifampicine) en kan tot een verminderde klinische respons leiden.

In klinische onderzoeken werd apremilast gelijktijdig toegediend met een lokale behandeling (waaronder corticosteroiden, koolteershampoo en salicylzuurpreparaten voor de hoofdhuid) en UVB-fototherapie.

Er was geen klinisch betekenisvolle geneesmiddelinteractie tussen ketoconazol en apremilast. Apremilast kan gelijktijdig met een krachtige CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol, worden toegediend.

Er was geen farmacokinetische geneesmiddelinteractie tussen apremilast en methotrexaat bij patiënten met psoriatische artritis. Apremilast kan gelijktijdig met methotrexaat worden toegediend.

Er was geen farmacokinetische geneesmiddelinteractie tussen apremilast en orale anticonceptiva die ethinylestradiol en norgestimaat bevatten. Apremilast kan gelijktijdig met orale anticonceptiva worden toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet worden uitgesloten alvorens de behandeling kan worden gestart. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een effectieve anticonceptiemethode gebruiken om zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling.

### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van apremilast bij zwangere vrouwen.

Apremilast is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Effecten van apremilast op de zwangerschap waren onder meer embryofoetale sterfte bij muizen en apen, en een verminderd foetaal gewicht en vertraagde ossificatie bij muizen met doses die hoger waren dan de momenteel aanbevolen hoogste humane dosis. Dergelijke effecten werden niet waargenomen wanneer de blootstelling bij dieren 1,3 maal de klinische blootstelling was (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Apremilast is gevonden in de melk van zogende muizen (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of apremilast of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede kinderen tot 1 jaar kan niet worden uitgesloten en daarom mag apremilast niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek bij muizen werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke muizen bij blootstellingsniveaus die 3 maal de klinische blootstelling waren en bij vrouwelijke muizen bij blootstellingsniveaus die even hoog waren als de klinische blootstelling. Voor preklinische gegevens over vruchtbaarheid, zie rubriek 5.3.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Apremilast heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen in klinisch fase III-onderzoek waren maag-darmstelselaandoeningen waaronder diarree (15,7%) en misselijkheid (13,9%). Deze bijwerkingen op het maag-darmstelsel waren voornamelijk van lichte tot matige ernst, waarbij 0,3% van de diarree en 0,3% van de misselijkheid als ernstig werd gemeld. Deze bijwerkingen traden gewoonlijk in de eerste 2 weken van de behandeling op en verdwenen meestal binnen de 4 weken. De andere meest gemelde bijwerkingen waren onder meer bovensteluchtweginfecties (8,4%), hoofdpijn (7,9%) en spanningshoofdpijn (7,2%). De meeste bijwerkingen werden over het algemeen als licht of matig van ernst beschouwd.

De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting tijdens de eerste 16 weken van de behandeling leidden, waren diarree (1,7%) en misselijkheid (1,5%). De totale incidentie van ernstige bijwerkingen was laag en wees niet op aantasting van een specifiek orgaansysteem.

In klinisch onderzoek met apremilast werden soms overgevoeligheidsreacties waargenomen (zie rubriek 4.3).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die waargenomen werden bij patiënten die met apremilast behandeld waren, worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie per bijwerking. Binnen iedere systeem/orgaanklasse en frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De bijwerkingen werden vastgesteld op basis van gegevens afkomstig van het klinisch ontwikkelingsprogramma voor apremilast. De frequenties van de bijwerkingen zijn de frequenties die gerapporteerd werden in de apremilastgroepen van de vier fase III-onderzoeken bij PsA (n=1945) of de twee fase III-onderzoeken bij PSOR (n=1184) (hoogste frequentie van elke datapool wordt weergegeven in tabel 2).

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2. Samenvatting van de bijwerkingen bij psoriatische artritis (PsA) en/of psoriasis (PSOR)**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bronchitis
		Bovensteluchtweginfectie
		Nasofaryngitis*
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust*
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid Depressie
	Soms	Zelfmoordgedachten en -gedrag#
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Migraine*
		Spanningshoofdpijn*
		Hoofdpijn*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree*
		Misselijkheid*
	Vaak	Braken*
		Dyspepsie
		Frequente stoelgang
		Bovenbuikpijn*
	Soms	Gastro-oesofageale refluxziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag Urticaria
	Niet bekend	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Rugpijn*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
Onderzoeken	Soms	Gewichtsvermindering

\*Ten minste één van deze bijwerkingen werd als ernstig gemeld

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

# In klinische onderzoeken en bij ervaringen na het in de handel brengen, werden er soms gevallen gemeld van zelfmoordgedachten en -gedrag en na het in de handel brengen werd er geslaagde zelfmoord gemeld. Patiënten en zorgverleners dienen te worden geïnstrueerd om de voorschrijver te informeren over eventuele zelfmoordgedachten (zie ook rubriek 4.4).

#### Gewichtsverlies

Het gewicht van de patiënten werd regelmatig gemeten tijdens de klinische onderzoeken. Het gemiddelde gewichtsverlies dat werd waargenomen bij patiënten die tot 52 weken met apremilast

werden behandeld, bedroeg 1,99 kg. In totaal werd bij 14,3% van de patiënten die apremilast kregen een gewichtsverlies van 5 - 10% waargenomen, terwijl bij 5,7% van de patiënten die apremilast kregen een gewichtsverlies van meer dan 10% werd waargenomen. Geen van deze patiënten ondervond manifeste klinische gevolgen van dit gewichtsverlies. In totaal werd bij 0,1% van de patiënten die apremilast kregen de behandeling stopgezet omwille van verlaagd gewicht als bijwerking.

Zie de aanvullende waarschuwing in rubriek 4.4 voor patiënten met ondergewicht aan het begin van de behandeling.

### Speciale populaties

#### Oudere patiënten

Uit ervaringen na het in de handel brengen is gebleken dat oudere patiënten  $\geq 65$  jaar een groter risico op de complicaties ernstige diarree, misselijkheid en braken kunnen lopen (zie rubriek 4.4).

#### Patiënten met een verminderde leverfunctie

De veiligheid van apremilast werd niet onderzocht bij patiënten met PsA of PSOR met een verminderde leverfunctie.

#### Patiënten met een verminderde nierfunctie

In de klinische onderzoeken naar PsA of PSOR was het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie vergelijkbaar met dat van patiënten met een normale nierfunctie. In de klinische onderzoeken werd de veiligheid van apremilast niet onderzocht bij patiënten met PsA of PSOR die een matig of ernstig verminderde nierfunctie hebben.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Apremilast werd onderzocht bij gezonde proefpersonen met een maximale dagdosis van 100 mg (gegeven als 50 mg tweemaal daags) gedurende 4,5 dagen zonder aanwijzingen van dosisbeperkende toxiciteit. Bij overdosering wordt aangeraden de patiënt te controleren op verschijnselen of symptomen van bijwerkingen en een geschikte symptomatische behandeling in te stellen. In geval van overdosering wordt symptomatische en ondersteunende behandeling aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA32

#### Werkingsmechanisme

Apremilast, een orale, kleinmoleculaire remmer van fosfodi-esterase-4 (PDE4), heeft een intracellulaire werking waarbij het een netwerk van pro-inflammatoire en anti-inflammatoire mediators moduleert. PDE4 is een cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP)-specifiek PDE en het dominante PDE in inflammatoire cellen. De remming van PDE4 veroorzaakt een stijging van de intracellulaire cAMP-concentratie, wat op zijn beurt voor een downregulatie van de inflammatoire

respons zorgt door de expressie van TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 en andere inflammatoire cytokines te moduleren. Cyclisch AMP moduleert ook de concentratie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-10. Deze pro- en anti-inflammatoire mediators zijn betrokken gebleken bij arthritis psoriatica en psoriasis.

#### Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek bij patiënten met arthritis psoriatica veroorzaakte apremilast een significante modulatie van de plasma-eiwitconcentratie van IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 en TNF- $\alpha$ , maar geen volledige remming. Na 40 weken behandeling met apremilast was er een daling in de plasma-eiwitconcentratie van IL-17 en IL-23, en een stijging van IL-10. In klinisch onderzoek bij patiënten met psoriasis, verminderde apremilast de epidermale dikte van de aangedane huid, de inflammatoire celinfiltratie en de expressie van pro-inflammatoire genen, waaronder die voor induceerbare stikstofmonoxidesynthase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 en IL-8.

Bij gezonde proefpersonen veroorzaakte apremilast, toegediend met doses tot 50 mg tweemaal daags (b.i.d.), geen verlenging van de QT-tijd.

#### Ervaring uit klinisch onderzoek

##### *Arthritis psoriatica*

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast werden onderzocht in 3 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3) met een vergelijkbare opzet bij volwassen patiënten met actieve PsA ( $\geq 3$  gezwollen gewrichten en  $\geq 3$  gevoelige gewrichten) ondanks eerdere behandeling met kleinmoleculaire of biologische DMARD's. In totaal werden 1493 patiënten gerandomiseerd en behandeld met ofwel een placebo ofwel apremilast 20 mg ofwel apremilast 30 mg, tweemaal daags oraal toegediend.

De patiënten in deze onderzoeken hadden minstens 6 maanden een diagnose PsA. In het PALACE 3-onderzoek was tevens één kwalificerende psoriatische huidlaesie (minstens 2 cm in diameter) vereist. Apremilast werd als monotherapie (34,8%) of in combinatie met stabiele doses kleinmoleculaire DMARD's (65,2%) gebruikt. De patiënten kregen apremilast in combinatie met één of meer van de volgende middelen: methotrexaat (MTX,  $\leq 25$  mg/week, 54,5%), sulfasalazine (SSZ,  $\leq 2$  g/dag, 9,0%) en leflunomide (LEF;  $\leq 20$  mg/dag, 7,4%). Gelijktijdige behandeling met biologische DMARD's, waaronder TNF-blokkers, was niet toegestaan. Patiënten met elk subtype PsA, waaronder symmetrische polyarthritis (62,0%), asymmetrische oligoarthritis (26,9%), distale interfalangeale (DIP) gewrichtsarthritis (6,2%), arthritis mutilans (2,7%) en predominante spondylitis (2,1%), werden in de 3 onderzoeken opgenomen. Patiënten met reeds bestaande enthesopathie (63%) of reeds bestaande dactylitis (42%) werden ook toegelaten. In totaal had 76,4% van de patiënten een eerdere behandeling gekregen met alleen kleinmoleculaire DMARD's en 22,4% van de patiënten met biologische DMARD's. Bij 7,8% van de patiënten die eerder behandeld waren met een biologische DMARD was de behandeling gefaald. De mediane duur van de ziekte PsA was 5 jaar.

Op basis van de onderzoeksopzet werden patiënten bij wie het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten niet met minstens 20% verbeterd was in week 16 als *non-respondenten* beschouwd. Placebopatiënten die als *non-respondent* werden beschouwd, werden in een verhouding van 1:1 en op geblindeerde wijze vervolgens naar tweemaal daags 20 mg apremilast ofwel naar tweemaal daags 30 mg gerandomiseerd. In week 24 werden alle overblijvende patiënten die een placebo kregen, overgezet op tweemaal daags 20 mg of 30 mg apremilast.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat de ACR-20-respons (ACR - *American College of Rheumatology*) had bereikt in week 16.

De behandeling met apremilast resulteerde in significante verbeteringen in de klachten en symptomen van PsA, beoordeeld op basis van de ACR-20-responscriteria vergeleken met placebo in week 16. Tabel 3 toont het aantal patiënten met ACR-20/50/70 (responsen in PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3) en de gepoolde gegevens voor PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3) voor apremilast 30 mg tweemaal daags in week 16. De ACR-20/50/70-responsen bleven gehandhaafd tot en met week 24.

Bij de patiënten die initieel gerandomiseerd werden naar de tweemaal daagse behandeling met apremilast 30 mg in de gepoolde PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 onderzoeken bleven de ACR-20/50/70-responspercentages gehandhaafd tot en met week 52 (Figuur 1).

**Tabel 3. Aantal patiënten met een ACR-respons in PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 en de gepoolde onderzoeken in week 16**

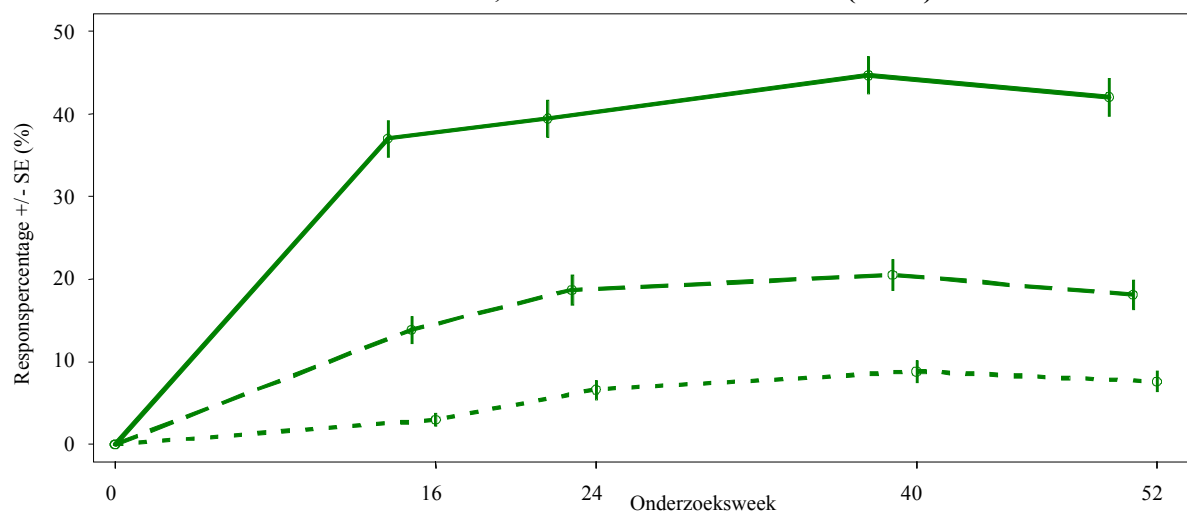
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		GEPOOLD	
	Placebo +/- DMARD's N=168	Apremilast 30 mg b.i.d. +/- DMARD's N=168	Placebo +/- DMARD's N=159	Apremilast 30 mg b.i.d. +/- DMARD's N=162	Placebo +/- DMARD's N=169	Apremilast 30 mg b.i.d. +/- DMARD's N=167	Placebo +/- DMARD's N=496	Apremilast 30 mg b.i.d. +/- DMARD's N=497
ACR 20 <sup>a</sup>								
Week 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Week 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Week 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

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

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

<sup>a</sup>N is het aantal gerandomiseerde en behandelde patiënten

**Figuur 1 Aantal ACR-20/50/70-respondenten tot en met week 52 in de gepoolde analyse van de onderzoeken PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 (NRI\*)**



Eindpunt	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)

Eindpunt ●—● ACR 20 - - - ■ ACR 50 ... ▲ ACR 70

\*NRI: Non-respondent imputatie. Proefpersonen die het onderzoek vroegtijdig verlieten vóór het meetpunt en proefpersonen die onvoldoende gegevens hadden voor een definitieve bepaling van de responsstatus op het meetpunt worden als non-respondenten geteld.

Van de 497 patiënten die initieel gerandomiseerd werden naar tweemaal daags 30 mg apremilast, kregen 375 (75%) patiënten nog steeds deze behandeling in week 52. Bij deze patiënten waren de ACR-20/50/70-responspercentages in week 52 respectievelijk 57%, 25%, en 11%.



De responsen van de groep die met apremilast behandeld werd, waren vergelijkbaar bij patiënten die gelijktijdig DMARD's, waaronder MTX, kregen en diegenen die geen DMARD's kregen. Patiënten die eerder met DMARD's of biologische geneesmiddelen behandeld waren en apremilast kregen, bereikten in week 16 een hogere ACR-20-respons dan patiënten die een placebo kregen.

Bij patiënten met verschillende subtypes PsA, waaronder DIP, werden vergelijkbare ACR-responsen waargenomen. Het aantal patiënten met de subtypes arthritis mutilans en predominante spondylitis was te gering om een betekenisvolle beoordeling te kunnen maken.

In PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 waren in week 16 verbeteringen in de DAS28 (*Disease Activity Score*), de waarde van C-reactief proteïne (CRP) en in het deel van de patiënten dat aangepaste responscriteria voor PsA (PsARC) bereikte, groter in de groep met apremilast ten opzichte van placebo (respectievelijk nominale p-waarde  $p \leq 0,0004$ , p-waarde  $\leq 0,0017$ ). Deze verbeteringen werden in week 24 gehandhaafd. Bij patiënten die bij het begin van het onderzoek naar apremilast waren gerandomiseerd en deze behandeling bleven volgen, bleven de DAS28(CRP)-score en de PsARC-respons tot en met week 52 gehandhaafd.

In week 16 en week 24 werden bij de patiënten die apremilast kregen verbeteringen gezien in de parameters van perifere activiteit kenmerkend voor arthritis psoriatica (bijvoorbeeld aantal gezwollen gewrichten, aantal pijnlijke/gevoelige gewrichten, dactylitis en enthesitis) en bij de huidmanifestaties van psoriasis. Deze verbeteringen bleven tot en met week 52 gehandhaafd bij de patiënten die bij het begin van het onderzoek naar apremilast waren gerandomiseerd en deze behandeling bleven ontvangen.

#### Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Patiënten die met apremilast werden behandeld, vertoonden een statistisch significante verbetering in het lichamelijk functioneren, beoordeeld op basis van de verandering in de HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ten opzichte van *baseline*, vergeleken met placebo in week 16 van PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 en de gepoolde onderzoeken. De verbetering in de HAQ-DI-scores bleef op week 24 gehandhaafd.

Bij de patiënten die initieel gerandomiseerd waren naar tweemaal daagse behandeling met 30 mg apremilast was de verandering in HAQ-DI-score in week 52 ten opzicht van *baseline* -0,333 in de groep met tweemaal daags 30 mg apremilast in een gepoolde analyse van de open-label fase van onderzoeken PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3.

In week 16 en 24 van PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 werden significante verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven aangetoond, gemeten op basis van de verandering ten opzichte van *baseline* op het gebied van lichamelijk functioneren (PF) op de 'Short Form Health Survey', versie 2 (SF-36v2), en in de FACIT-F-scores (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) bij patiënten die met apremilast werden behandeld in vergelijking met placebo. Bij de patiënten die bij het begin van het onderzoek naar de behandeling met apremilast waren gerandomiseerd en die deze behandeling bleven volgen, bleef de verbetering in het lichamelijk functioneren en de FACIT-fatigue-score tot en met week 52 gehandhaafd.

#### *Psoriasis*

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast werden onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (ESTEEM 1 en ESTEEM 2) waaraan in totaal 1.257 patiënten met matige tot ernstige plaquepsoriasis deelnamen. Deze patiënten hadden een aangedane lichaamsoppervlakte (BSA) van  $\geq 10\%$ , een PASI-score (*Psoriasis Area and Severity Index - PASI*) van  $\geq 12$ , een sPGA (*static Physician Global Assessment*) van  $\geq 3$  (matig tot ernstig) en kwamen in aanmerking voor fotherapie of systemische behandeling.

Deze onderzoeken hadden tot en met week 32 een vergelijkbare opzet. In beide onderzoeken werden de patiënten gedurende 16 weken in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags of placebo (placebogecontroleerde fase). Vanaf week 16 tot week 32 kregen alle patiënten 30 mg apremilast tweemaal daags (onderhoudsfase). Tijdens de fase van gerandomiseerd stoppen van de behandeling (week 32 - 52) werden de patiënten die oorspronkelijk naar apremilast waren gerandomiseerd en bij wie de PASI-score (PASI-75) (ESTEEM 1) met ten minste 75% was afgenomen of de PASI-score (PASI-50) (ESTEEM 2) 50% was afgenomen, in week 32 vervolgens gerandomiseerd naar placebo of tweemaal daags 30 mg apremilast gerandomiseerd. De patiënten die bij deze vervolgrandomisatie naar placebo werden gerandomiseerd en die aan PASI-75-respons (ESTEEM 1) verloren of bij wie de PASI-verbetering in week 32 met 50% was afgenomen ten opzichte van de uitgangssituatie (ESTEEM 2) werden opnieuw met 30 mg apremilast tweemaal daags behandeld. De patiënten die de vooropgestelde PASI-respons niet bereikt hadden in week 32 of die initieel naar placebo waren gerandomiseerd, bleven apremilast toegediend krijgen tot week 52. Het gebruik van zwak werkende lokale corticosteroiden op het gezicht, in de okselholten en de lies, koolteershampoo en/of salicylzuurpreparaten op de hoofdhuid was tijdens de onderzoeken toegestaan. Daarnaast mochten proefpersonen die in week 32 geen PASI-75-respons in ESTEEM 1, of PASI-50-respons in ESTEEM 2 hadden bereikt, een lokale psoriasisbehandeling en/of fotherapie gebruiken naast de tweemaaldaagse behandeling met 30 mg apremilast.

In beide onderzoeken bestond het primaire eindpunt uit het percentage patiënten dat PASI-75 bereikte in week 16. Het belangrijkste secundaire eindpunt was het percentage patiënten dat een sPGA-score van 'schoon' (0) of 'bijna schoon' (1) bereikte in week 16.

De gemiddelde PASI-score bij *baseline* was 19,07 (mediaan: 16,80) en het deel patiënten met een sPGA-score van 3 (matig) en 4 (ernstig) respectievelijk 70,0% en 29,8%, met een gemiddelde BSA-aantasting van 25,19% (mediaan: 21,0%). Ongeveer 30% van alle patiënten had eerder fotherapie gekregen en 54% had eerder een conventionele systemische en/of biologische psoriasisbehandeling gekregen (inclusief gefaalde behandelingen), waarvan 37% eerdere conventionele systemische behandeling had gekregen en 30% eerdere biologische behandeling. Ongeveer een derde van de patiënten had geen eerdere fotherapie, conventionele systemische of biologische behandeling gekregen. In totaal had 18% van de patiënten een voorgeschiedenis van psoriatische artritis.

In tabel 4 hieronder wordt het aantal patiënten weergegeven dat PASI-50-, PASI-75- en PASI-90-responsen en een sPGA-score van 'schoon' (0) of 'bijna schoon' (1) bereikte. De behandeling met apremilast leidde tot een significante verbetering van matige tot ernstige plaquepsoriasis, zoals blijkt uit het aantal patiënten met een PASI-75-respons in week 16, vergeleken met placebo. In week 16 werd ook een klinische verbetering aangetoond op basis van sPGA, PASI-50- en PASI-90-responsen. Daarnaast bleek apremilast een behandelingsvoordeel op te leveren bij verschillende manifestaties van psoriasis, waaronder pruritus, nagelziekte, aantasting van de hoofdhuid en de kwaliteit van leven.

**Tabel 4. Klinische respons in week 16 van ESTEEM 1 en ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup>, LOCF<sup>b</sup>)**

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>30 mg b.i.d. APR*</b>	<b>Placebo</b>	<b>30 mg b.i.d. APR*</b>
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> van 'schoon' of 'bijna schoon', n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Percentage verandering in BSA<sup>e</sup> (%) gemiddelde ± SD</b>	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78

	<b>ESTEEM 1</b>		<b>ESTEEM 2</b>	
	<b>Placebo</b>	<b>30 mg b.i.d. APR*</b>	<b>Placebo</b>	<b>30 mg b.i.d. APR*</b>
<b>Verandering in pruritus VAS<sup>f</sup> (mm), gemiddelde ± SD</b>	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ± 35,46
<b>Verandering in DLQI<sup>g</sup>, gemiddelde ± SD</b>	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Verandering in SF-36 MCS<sup>h</sup>, gemiddelde ± SD</b>	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p<0,0001 voor apremilast vs. placebo, behalve voor 'ESTEEM 2 PASI-90' en 'Verandering in SF-36 MCS', waar respectievelijk p=0,0042 en p=0,0078.

<sup>a</sup> FAS = Full Analysis Set

<sup>b</sup> LOCF= Last Observation Carried forward

<sup>c</sup> PASI = Psoriasis Area and Severity Index

<sup>d</sup> sPGA = Static Physician Global Assessment

<sup>e</sup> BSA = Body Surface Area

<sup>f</sup> VAS = Visual Analog Scale; 0 = beste, 100 = slechtste

<sup>g</sup> DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = beste, 30 = slechtste

<sup>h</sup> SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

Het klinisch voordeel van apremilast werd aangetoond bij verschillende subgroepen die gedefinieerd werden volgens demografische eigenschappen en kenmerken van de klinische aandoening (waaronder duur van de psoriasis-aandoening en patiënten met een voorgeschiedenis van arthritis psoriatica) in de uitgangssituatie. Het klinisch voordeel van apremilast werd ook aangetoond ongeacht eerder gebruik van medicatie voor psoriasis en ongeacht de respons op eerdere behandeling voor psoriasis. De responspercentages waren vergelijkbaar bij alle gewichtscategorieën.

De respons op apremilast trad snel op, met significant grotere verbeteringen in de klachten en symptomen van psoriasis, waaronder PASI, onprettig aanvoelende huid/pijn en pruritus, in vergelijking met placebo in week 2. Over het algemeen werden PASI-responsen bereikt rond week 16 en behouden tot en met week 32.

In beide onderzoeken bleef het gemiddelde percentage verbetering in PASI ten opzichte van *baseline* stabiel tijdens de fase van gerandomiseerd stoppen van de behandeling voor patiënten die in week 32 bij een tweede randomisatie toegewezen werden aan apremilast (tabel 5).

**Tabel 5. Behoud van het effect bij proefpersonen die in week 0 gerandomiseerd werden naar APR 30 tweemaal daags en in week 32 opnieuw gerandomiseerd werden naar APR 30 tweemaal daags tot en met week 52**

	<b>Meetpunt</b>	<b>ESTEEM 1</b>	<b>ESTEEM 2</b>
		<b>Patiënten die PASI-75 bereikten in week 32</b>	<b>Patiënten die PASI-50 bereikten in week 32</b>
<b>Percentage verandering in PASI t.o.v. baseline, gemiddelde (%) ± SD<sup>a</sup></b>	Week 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Week 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Week 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Verandering in DLQI t.o.v. baseline, gemiddelde ± SD<sup>a</sup></b>	Week 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Week 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Week 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27

	<u>Meetpunt</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Patiënten die PASI-75 bereikten in week 32</u>	<u>Patiënten die PASI-50 bereikten in week 32</u>
<b>Aantal proefpersonen met ‘Scalp Psoriasis PGA’ (ScPGA) 0 of 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	Week 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Week 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Week 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Omvat proefpersonen die in week 32 bij een tweede randomisatie naar APR 30 b.i.d. werden gerandomiseerd en waarvoor zowel een baselinewaarde als een waarde in de geëvalueerde onderzoeksweek was genoteerd.

<sup>b</sup> N is gebaseerd op de proefpersonen met matige of ernstigere psoriasis van de hoofdhuid bij baseline als uitgangssituatie die in week 32 bij een tweede randomisatie naar APR 30 b.i.d. werden gerandomiseerd. Proefpersonen met ontbrekende gegevens werden als non-respondenten geteld.

In het ESTEEM 1-onderzoek had ongeveer 61% van de patiënten die in week 32 bij een tweede randomisatie naar apremilast gerandomiseerd waren, een PASI-75-respons in week 52. Van de patiënten met ten minste een PASI-75-respons die in week 32 tijdens een fase van gerandomiseerd stoppen van de behandeling bij een tweede randomisatie naar placebo gerandomiseerd waren, was 11,7% een PASI-75-respondent in week 52. Bij de patiënten die bij een tweede randomisatie naar placebo werden gerandomiseerd, bedroeg de mediane tijd tot verlies van de PASI-75-respons 5,1 weken.

In het ESTEEM 2-onderzoek had ongeveer 80,3% van de patiënten die in week 32 bij een tweede randomisatie naar apremilast waren gerandomiseerd, een PASI-50-respons in week 52. Van de patiënten met ten minste een PASI-50-respons die in week 32 bij een tweede randomisatie naar placebo werden gerandomiseerd, was 24,2% een PASI-50-respondent in week 52. De mediane tijd tot verlies van 50% van hun PASI-verbetering in week 32 bedroeg 12,4 weken.

Na gerandomiseerd stoppen van de behandeling in week 32 bereikte ongeveer 70% van de patiënten in ESTEEM 1, en 65,6% van de patiënten in ESTEEM 2 een PASI-75-respons (ESTEEM 1) of PASI-50-respons (ESTEEM 2) na het heropstarten van de behandeling met apremilast. Omwille van de onderzoeksopzet varieerde de duur van de heropgestarte behandeling tussen 2,6 en 22,1 weken.

In ESTEEM 1 mochten patiënten die bij het begin van het onderzoek naar apremilast gerandomiseerd waren en die in week 32 geen PASI-75-respons bereikten, een gelijktijdige lokale behandeling en/of UVB-fototherapie gebruiken van week 32 tot week 52. Van deze patiënten bereikte 12% een PASI-75-respons in week 52 met apremilast in combinatie met een lokale behandeling en/of fototherapie.

In ESTEEM 1 en ESTEEM 2 werden in week 16 significante verbeteringen (reducties) in nagelpsoriasis waargenomen, beoordeeld op basis van het gemiddeld percentage verandering in de NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) ten opzichte van *baseline* bij patiënten die apremilast kregen, vergeleken met diegenen die een placebo kregen (respectievelijk  $p < 0,0001$  en  $p = 0,0052$ ). Verdere verbeteringen in nagelpsoriasis werden waargenomen in week 32 bij patiënten die voortdurend behandeld waren met apremilast.

In ESTEEM 1 en ESTEEM 2 werden significante verbeteringen in psoriasis van de hoofdhuid van ten minste matige ernst ( $\geq 3$ ) waargenomen bij patiënten die apremilast kregen in vergelijking met diegenen die een placebo kregen ( $p < 0,0001$  voor beide onderzoeken). Dit werd beoordeeld op basis van het aandeel patiënten dat in week 16 op de ‘Scalp Psoriasis Physician’s Global Assessment’ (ScPGA) ‘schoon’ (0) of ‘bijna schoon’ (1) scoorde. De verbeteringen bleven over het algemeen gehandhaafd bij proefpersonen die bij een tweede randomisatie in week 32 naar Otezla gerandomiseerd werden tot week 52 (tabel 5).

In ESTEEM 1 en ESTEEM 2 werden significante verbeteringen in de kwaliteit van leven opgemerkt bij patiënten die apremilast kregen ten opzichte van diegenen die met een placebo werden behandeld (tabel 4). Dit werd beoordeeld op basis van de DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) en de

SF-36v2MCS. De verbeteringen in DLQI werden tot en met week 52 gehandhaafd bij proefpersonen die bij een tweede randomisatie in week 32 naar apremilast werden gerandomiseerd (tabel 5). Daarnaast werd in het ESTEEM 1-onderzoek een significante verbetering in de WLQ-25 (*Work Limitations Questionnaire Index*) bereikt bij patiënten die apremilast kregen ten opzichte van placebo.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Apremilast wordt goed geabsorbeerd, met een absolute orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 73% en piekplasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) die na een mediane tijd ( $t_{max}$ ) van ongeveer 2,5 uur worden bereikt. De farmacokinetiek van apremilast is lineair, met een dosisproportionele stijging van de systemische blootstelling binnen het dosisbereik van 10 tot 100 mg per dag. De accumulatie is minimaal wanneer apremilast eenmaal daags wordt toegediend en bedraagt ongeveer 53% bij gezonde proefpersonen en 68% bij patiënten met psoriasis wanneer het tweemaal daags wordt toegediend. Gelijktijdige inname van voedsel verandert de biologische beschikbaarheid niet en daarom kan apremilast met of zonder voedsel worden toegediend.

### Distributie

De binding van apremilast aan humane plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 68%. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume ( $V_d$ ) is 87 l, wat op extravasculaire distributie wijst.

### Biotransformatie

Apremilast wordt in grote mate gemetaboliseerd door zowel CYP- en niet-CYP-gemedieerde wegen, waaronder oxidatie, hydrolyse en conjugatie, wat erop wijst dat een remming van één enkele klaringsweg waarschijnlijk geen uitgesproken geneesmiddelinteractie zal veroorzaken. Het oxidatief metabolisme van apremilast wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4, met een geringe bijdrage van CYP1A2 en CYP2A6. Na orale toediening is apremilast het belangrijkste circulerende bestanddeel. Apremilast ondergaat een uitgebreide metabolisatie, waarbij respectievelijk slechts 3% en 7% van de toegediende onveranderde stof in de urine en feces wordt aangetroffen. De belangrijkste circulerende inactieve metaboliet is het glucuronideconjugaat van *O*-gedemethyleerde apremilast (M12). Aangezien apremilast een substraat is van CYP3A4 neemt de blootstelling aan apremilast af wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine, een sterke inductor van CYP3A4.

*In vitro* is apremilast geen remmer of inductor van cytochroom-P450-enzymen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van apremilast met substraten van CYP-enzymen invloed zal hebben op de klaring en blootstelling van werkzame stoffen die door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

*In vitro* is apremilast een substraat en een zwakke remmer van P-glycoproteïne ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), hoewel er naar verwachting geen klinisch relevante door P-gp gemedieerde geneesmiddelinteracties zullen optreden.

*In vitro* heeft apremilast weinig tot geen remmend effect ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) op organisch anion-transporteiwit (OAT)1 en OAT3, organisch kation-transporteiwit (OCT)2, organisch anion-transporterend polypeptide (OATP)1B1 en OATP1B3, of borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) en is het geen substraat voor deze transporteiwitten. Daarom zijn klinisch relevante geneesmiddelinteracties onwaarschijnlijk wanneer apremilast gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die een substraat of remmer zijn van deze transporteiwitten.

### Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen is de plasmaklaring van apremilast gemiddeld ongeveer 10 l/uur, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 9 uur. Na orale toediening van radioactief gemerkte apremilast wordt respectievelijk ongeveer 58% en 39% van de radioactiviteit aangetroffen in de urine en feces, waarbij respectievelijk ongeveer 3% en 7% van de radioactieve dosis als apremilast in de urine en feces wordt aangetroffen.

Oudere patiënten

Apremilast werd onderzocht bij jonge en oudere gezonde proefpersonen. Bij oudere proefpersonen (65 tot 85 jaar) is de blootstelling aan apremilast ongeveer 13% hoger in AUC en ongeveer 6% hoger in  $C_{max}$  dan die bij jonge proefpersonen (18 tot 55 jaar). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over proefpersonen ouder dan 75 jaar in klinisch onderzoek. Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor oudere patiënten.

Verminderde nierfunctie

Er is geen betekenisvol verschil in de farmacokinetiek van apremilast tussen patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie en vergelijkbare gezonde proefpersonen (N=8 voor beide groepen). De resultaten ondersteunen het feit dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosis apremilast verlaagd worden naar eenmaal daags 30 mg. Bij 8 proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie die een enkelvoudige dosis apremilast van 30 mg toegediend kregen, stegen de AUC en  $C_{max}$  van apremilast respectievelijk met ongeveer 89% en 42%.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van apremilast en zijn belangrijkste metaboliet, M12, wordt niet beïnvloed door een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een verminderde leverfunctie.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Er zijn geen aanwijzingen voor immunotoxiciteit, dermale irritatie of fototoxisch potentieel.

Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke muizen veroorzaakte apremilast in orale doseringen van 1, 10, 25 en 50 mg/kg/dag geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) voor de mannelijke vruchtbaarheid was hoger dan 50 mg/kg/dag (3 maal de klinische blootstelling).

In een gecombineerd onderzoek naar de vruchtbaarheid bij vrouwelijke muizen en de embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit met orale doseringen van 10, 20, 40 en 80 mg/kg/dag werden een verlenging van de paarcyclus en een toegenomen tijd tot paren waargenomen bij 20 mg/kg/dag en meer. Ondanks dit feit vond bij alle muizen paring plaats en was er geen invloed op het aantal zwangerschappen. NOEL (*No Observed Effect Level*) voor de vrouwelijke vruchtbaarheid was 10 mg/kg/dag (1,0 maal de klinische blootstelling).

Embryofoetale ontwikkeling

In een gecombineerd onderzoek naar de vruchtbaarheid bij vrouwelijke muizen en de embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit met orale doseringen van 10, 20, 40 en 80 mg/kg/dag nam het absolute en/of relatieve gewicht van het hart van de moederdieren toe bij 20, 40 en 80 mg/kg/dag. Er werden meer gevallen van vroege resorptie en minder gevallen met ossificatie van de voetwortelbeenderen waargenomen bij 20, 40 en 80 mg/kg/dag. Bij doseringen van 40 en 80 mg/kg/dag werden een verminderd foetaal gewicht en een vertraagde ossificatie van het supraoccipitale schedelbot waargenomen. Het maternale en ontwikkelingsgerelateerde NOEL bij de muis was 10 mg/kg/dag (1,3 maal de klinische blootstelling).

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit bij apen resulteerden orale doseringen van 20, 50, 200 en 1.000 mg/kg/dag in een dosisgerelateerde toename van de prenatale sterfte (abortussen) bij doseringen van 50 mg/kg/dag en meer. Bij een dosering van 20 mg/kg/dag (1,4 maal de klinische blootstelling) werd geen geneesmiddelgerelateerd effect op de prenatale sterfte waargenomen.

### Pre- en postnatale ontwikkeling

In een pre- en postnataal onderzoek werd apremilast oraal toegediend aan vrouwelijke, drachtige muizen met doseringen van 10, 80 en 300 mg/kg/dag vanaf dag 6 van de dracht (dag *gestatie*, GD) tot dag 20 van de zoogperiode. Bij 300 mg/kg/dag werden dalingen in het lichaamsgewicht van de moederdieren en in de gewichtstoename waargenomen, en één sterfgeval dat geassocieerd werd met problemen bij de bevalling. Bij dosering van 80 en 300 mg/kg/dag werden bij elke dosering bij één muis fysieke verschijnselen van maternale toxiciteit waargenomen die geassocieerd werden met de bevalling. Bij doseringen van  $\geq 80$  mg/kg/dag ( $\geq 4,0$  maal de klinische blootstelling) werden een toename in de peri- en postnatale sterfte van de jongen en een daling in het lichaamsgewicht van de jongen tijdens de eerste week van de zoogperiode waargenomen. Er waren geen apremilast-gerelateerde effecten op de duur van de dracht, het aantal drachtige muizen op het einde van de drachtperiode, het aantal muizen dat nakomelingen voortbracht of effecten op de ontwikkeling van de jongen na dag 7 na de bevalling. Waarschijnlijk waren de effecten op de ontwikkeling van de jongen die tijdens de eerste week van de postnatale periode werden waargenomen, gerelateerd aan de apremilast-gerelateerde toxiciteit voor de nakomelingen (daling van het gewicht en levensvatbaarheid) en/of een gebrek aan verzorging door de moeder (hogere incidentie van jongen zonder melk in de maag). Alle effecten op de ontwikkeling werden waargenomen tijdens de eerste week van de postnatale periode. Er werden geen apremilast-gerelateerde effecten gezien tijdens de rest van de periodes voor en na het spenen, inclusief seksuele rijping en parameters met betrekking tot gedrag, paring, vruchtbaarheid en baarmoeder. Bij muizen was het NOEL voor maternale toxiciteit en de F1-generatie 10 mg/kg/dag (1,3 maal de klinische AUC).

### Onderzoek naar carcinogeniteit

Onderzoek naar carcinogeniteit bij muizen en ratten gaf geen aanwijzingen voor carcinogeniteit gerelateerd aan de behandeling met apremilast.

### Onderzoek naar genotoxiciteit

Apremilast is niet genotoxisch. Apremilast veroorzaakte geen mutaties in een Ames-test of chromosoomafwijkingen in gecultiveerde humane lymfocyten uit perifere bloed in de aan- of afwezigheid van metabole activatie. Apremilast was niet clastogeen in een *in-vivo*-test van de microkern bij muizen met doses tot 2000 mg/kg/dag.

### Andere onderzoeken

Er zijn geen aanwijzingen voor immunotoxiciteit, dermale irritatie of fototoxisch potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk  
Rood ijzeroxide (E172)

De tabletten van 30 mg bevatten ook geel ijzeroxide geel (E172) en zwart ijzeroxide (E172).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 filmomhulde tabletten, in verpakkingen van 56 tabletten (30 mg) en 168 tabletten (30 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/981/002  
EU/1/14/981/003

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

19/12/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.