

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Apremilast EG 10 mg filmomhulde tabletten
Apremilast EG 20 mg filmomhulde tabletten
Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Apremilast EG 10 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg apremilast.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 42 mg lactose.monohydraat.

Apremilast EG 20 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg apremilast.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 85 mg lactose.monohydraat.

Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg apremilast.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 127 mg lactose.monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Apremilast EG 10 mg filmomhulde tabletten
Roze, ovaal, biconvex (8 mm in lengte en 4 mm breed).

Apremilast EG 20 mg filmomhulde tabletten
Bruin, ovaal, biconvex (10 mm in lengte en 5 mm breed).

Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten
Beige, ovaal, biconvex (13 mm in lengte en 6 mm breed).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Artritis psoriatica
Apremilast EG, alleen of in combinatie met ziektemodificerende antireumageneesmiddelen (DMARD's), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die onvoldoende respons hebben vertoond of intolerant zijn gebleken tijdens eerdere behandelingen met DMARD's (zie rubriek 4.2).

Psoriasis

Apremilast EG is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische psoriasis vulgaris (PSOR) bij volwassen patiënten die geen respons hebben vertoond met of een contra-indicatie hebben of intolerant zijn gebleken voor andere systemische therapieën met ciclosporine, methotrexaat of psoralen en straling met ultraviolet-A (PUVA).

Pediatrische psoriasis

Apremilast EG is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij kinderen en jongeren vanaf 6 jaar met een gewicht van ten minste 20 kg die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

Ziekte van Behçet

Apremilast EG is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mondzweren als gevolg van de ziekte van Behçet (BD) die in aanmerking komen voor een systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Apremilast EG moet ingezet worden door specialisten met ervaring in de diagnose en behandeling van psoriasis, artritis psoriatica of de ziekte van Behçet.

Dosering

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica, psoriasis of de ziekte van Behçet

De aanbevolen dosis apremilast voor volwassen patiënten is 30 mg tweemaal daags oraal ingenomen. Een schema voor initiële titratie, zoals weergegeven in tabel 1, is vereist.

Tabel 1. Schema voor dosistitratie voor volwassen patiënten

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 & daarna	
ochtend	ochtend	namiddag	ochtend	namiddag	ochtend	namiddag	ochtend	namiddag	ochtend	namiddag
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pediatrische patiënten met matige tot ernstige plaque-psoriasis

De aanbevolen dosis apremilast voor pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque-psoriasis is gebaseerd op lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis apremilast is 20 mg tweemaal daags oraal ingenomen voor pediatrische patiënten met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg en 30 mg tweemaal daags oraal ingenomen voor pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 50 kg, volgens het titratieschema hieronder in tabel 2

Tabel 2. Schema voor dosistitratie voor pediatriche patiënten

Lichaamsgewicht	Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 & daarna	
	VM	VM	NM	VM	NM	VM	NM	VM	NM	VM	NM
20 kg tot minder dan 50 kg *	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg of meer	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

* Er zijn geen doseringspakketten voor Apremilast EG die titratie en onderhoud van de behandeling mogelijk maken bij pediatriche patiënten met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg. Het is dus niet mogelijk om pediatriche patiënten met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg te behandelen met Apremilast EG; in plaats daarvan moeten andere apremilast-producten met deze doseringspakketten worden gebruikt.

Alle indicaties (psoriasis bij volwassenen en kinderen, arthritis psoriatica, ziekte van Behçet)

Na initiële titratie is hertitratie niet noodzakelijk.

De aanbevolen dosis apremilast tweemaal daags moet worden ingenomen met een tussentijd van

ongeveer 12 uur ('s ochtends en 's avonds), zonder voedselrestricties.

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

Tijdens pivotale onderzoeken werd de grootste verbetering waargenomen binnen de eerste 24 weken van de behandeling voor PsA en PSOR en binnen de eerste 12 weken van de behandeling voor BD. Als een patiënt geen tekenen vertoont van therapeutisch voordeel na deze periode, moet de behandeling herbekeken worden. De respons van de patiënt op de behandeling moet regelmatig geëvalueerd worden.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

De dosis hoeft niet aangepast te worden voor deze patiëntenpopulatie (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

Patiënten met nierfalen

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica, psoriasis of de ziekte van Behçet

De dosis hoeft niet aangepast te worden bij volwassen patiënten met licht en matig nierfalen. De dosis apremilast moet verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring lager dan 30 ml per minuut geschat aan de hand van de vergelijking van Cockcroft-Gault). Voor de initiële dosistitratie in deze groep is het aanbevolen dat apremilast getitreerd wordt aan de hand van het ochtendschema in tabel 1 alleen en dat de avonddoses worden overgeslagen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten met matige tot ernstige psoriasis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een licht of matig verminderde nierfunctie. Bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 30 ml per minuut, bepaald op basis van de Cockcroft-Gaultformule) wordt een dosisaanpassing aanbevolen. De dosis apremilast moet verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 50 kg en tot 20 mg eenmaal daags bij pediatrische patiënten met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg. Voor initiële dosistitratie in deze groepen wordt aanbevolen om apremilast enkel voor de middag (VM) in tabel 2 te titreren volgens de passende gewichtscategorie en de namiddagdoses (NM) over te slaan.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast zijn niet vastgesteld bij kinderen met matige tot ernstige plaque-psoriasis jonger dan 6 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg, of bij andere pediatrische indicaties. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Apremilast EG is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten heel ingeslikt worden, om schade aan de buitenlaag van de tablet te vermijden, en dit kan met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diarree, misselijkheid en braken

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van ernstige diarree, misselijkheid en braken in verband met het gebruik van apremilast. De meeste voorvallen traden op binnen de eerste paar weken van de behandeling. In sommige gevallen werden de patiënten opgenomen. Patiënten van 65 jaar of ouder kunnen een hoger risico lopen op complicaties. Als patiënten ernstige diarree, misselijkheid of braken vertonen, kan het nodig zijn om de behandeling met apremilast stop te zetten.

Psychische stoornissen

Apremilast is gecorreleerd aan een hoger risico op psychische stoornissen zoals slapeloosheid en depressie. Gevallen van suïcidale ideatie en gedrag, tot zelfs zelfdoding, werden waargenomen bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie (zie rubriek 4.8). De risico's en voordelen van de aanvang of de voortzetting van een behandeling met apremilast moeten nauwlettend worden afgewogen als patiënten eerdere of bestaande psychiatrische symptomen melden of als een gelijktijdige behandeling wordt overwogen met andere geneesmiddelen die psychiatrische voorvallen kunnen veroorzaken. Patiënten en verzorgers moeten de instructie krijgen om de voorschrijvend arts elke verandering in gedrag of gemoed en suïcidale ideatie te melden. Als patiënten nieuwe of verergering van psychiatrische symptomen of suïcidale ideatie krijgen, of pogingen tot zelfdoding ondernemen, is het aanbevolen om de behandeling met apremilast te staken.

Ernstig nierfalen

De dosis van Apremilast EG moet verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met ernstig nierfalen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg et à 20 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patiënten met een te laag lichaamsgewicht

Bij patiënten met een te laag lichaamsgewicht en pediatrische patiënten met een body mass index die laag is of op de grens ligt bij het begin van de behandeling moet het lichaamsgewicht regelmatig gecontroleerd worden. In geval van onverklaarbaar en klinisch significant gewichtsverlies, moeten deze patiënten geëvalueerd worden door een arts en stopzetting van de behandeling moet overwogen worden.

Hulpstoffen

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.
Natrium: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per aanbevolen dosis (30 mg tweemaal daags), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van de sterke inductor van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) rifampicine heeft geleid tot lagere systemische blootstelling aan apremilast, en dit kan een verlies van werkzaamheid van apremilast tot gevolg hebben. Daarom is het gebruik van sterke CYP3A4-enzyminductoren (bv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en Sint-Janskruid) met apremilast niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van apremilast met meerdere doses rifampicine heeft geleid tot een afname in de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van apremilast (AUC) en de maximale serumconcentratie (C_{max}) met respectievelijk ongeveer 72 % en 43 %. De blootstelling aan apremilast is verlaagd bij gelijktijdige toediening met sterke inductoren van CYP3A4 (bv. rifampicine) en kan een verzwakte klinische respons tot gevolg hebben.

In klinisch onderzoek werd apremilast gelijktijdig toegediend met topische therapie (zoals corticosteroiden, koolteershampoo en salicylzuurpreparaten voor de hoofdhuid) en fototherapie met UVB.

Er was geen klinisch relevante interactie tussen ketoconazol en apremilast. Apremilast mag gelijktijdig

worden toegediend met een krachtige remmer van CYP3A4 zoals ketoconazol.

Er was geen farmacokinetische interactie tussen apremilast en methotrexaat bij patiënten met artritis psoriatica. Apremilast kan samen met methotrexaat worden toegediend.

Er was geen farmacokinetische interactie tussen apremilast en orale anticonceptie met ethinyloestradiol en norgestimaat. Apremilast mag samen met orale anticonceptie worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zwangerschap moet uitgesloten worden voordat de behandeling mag aanvangen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende contraceptiemethode gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling.

Zwangerschap

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

Apremilast is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Effecten van apremilast op de zwangerschap omvatten embryofoetaal verlies bij muizen en apen, en verminderd foetaal gewicht en vertraagde ossificatie bij muizen bij hogere doses dan de huidige aanbevolen hoogste dosis voor mensen. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij blootstelling van dieren aan 1,3 keer de klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Apremilast werd gedetecteerd in melk van lacterende muizen (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of apremilast of de metabolieten in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet uitgesloten worden en daarom mag apremilast niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar bij mensen. In experimenteel onderzoek bij muizen werden er geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannen bij blootstelling aan 3 keer hogere doses dan de klinische blootstelling en bij vrouwen bij blootstelling 1 keer hoger dan de klinische blootstelling. Voor preklinische gegevens over de 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 vaakst gemelde bijwerkingen van apremilast bij volwassenen met PsA en PSOR zijn maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder diarree (15,7 %) en misselijkheid (13,9 %). De andere vaakst gemelde bijwerkingen omvatten infecties van de bovenste luchtwegen (8,4 %), hoofdpijn (7,9 %) en spanningshoofdpijn (7,2 %) en deze zijn meestal licht tot matig in ernst.

De vaakst gemelde bijwerkingen van apremilast bij volwassenen met BD zijn diarree (41,3 %), misselijkheid (19,2 %), hoofdpijn (14,4 %), infectie van de bovenste luchtwegen (11,5 %), pijn in de bovenbuik (8,7 %), braken (8,7 %) en rugpijn (7,7 %) en deze zijn meestal licht tot matig in ernst.

De gastro-intestinale bijwerkingen traden over het algemeen op binnen de eerste 2 weken van de behandeling en gingen gewoonlijk binnen 4 weken over.

Overgevoeligheidsreacties werden vaak waargenomen (zie rubriek 4.3).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen bij volwassen patiënten behandeld met apremilast worden hieronder opgesomd volgens systeem/orgaanklassen en frequentie voor alle bijwerkingen. Binnen elke systeem/orgaanklasse en frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De bijwerkingen werden bepaald op basis van gegevens uit het klinische ontwikkelingsprogramma voor apremilast en de ervaring bij volwassen patiënten na het in de handel brengen. De frequenties van de bijwerkingen zijn die gemeld voor de apremilastarmen van de vier studies in fase III naar PsA (n= 1 945) of de twee studies in fase III naar PSOR (n= 1.184), en in de studie in fase III naar BD (n = 207). De hoogste frequenties van elke gegevensgroep zijn voorgesteld in tabel 3.

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

Tabel 3. Samenvatting van bijwerkingen bij artritis psoriatica (PsA), psoriasis (PSOR) en ziekte van Behçet (BD)

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen ^a .
	Vaak	Bronchitis, nasofaryngitis [*] .
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust [*] .
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid, depressie.
	Soms	Suïcidale ideatie en gedrag.
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^{*, a} .
	Vaak	Migraine [*] , spanningshoofdpijn [*] .
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoesten.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree [*] , misselijkheid [*] .
	Vaak	Braken [*] , dyspepsie, frequente stoelgang, pijn in de bovenbuik [*] , gastro-oesofageale refluxaandoening.
	Soms	Gastro-intestinale bloedingen.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Uitslag, netelroos.
	Niet bekend	Angio-oedeem.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Rugpijn [*] .
Algemene aandoeningen en	Vaak	Vermoeidheid.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
toedieningsplaatsstoornissen		
Onderzoeken	Soms	Gewichtsverlies.

* Ten minste één van deze bijwerkingen was gemeld als ernstig.

^a Frequentie gemeld als vaak bij PSA en PSOR.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Psychische stoornissen

In klinisch onderzoek en de ervaring na het in de handel brengen, werden er soms gevallen gemeld van suïcidale ideatie en gedrag, en voltooid zelfdoding werd ook gemeld na het in de handel brengen. Patiënten en verzorgers moeten aangemaand worden de voorschrijvende arts elk geval van suïcidale ideatie te melden (zie rubriek 4.4).

Gewichtsverlies

Het gewicht van de patiënten werd tijdens het klinisch onderzoek routinematig gemeten. Het gemiddelde waargenomen gewichtsverlies bij volwassen patiënten met PsA en PSOR behandeld gedurende hoogstens 52 weken met apremilast was 1,99 kg. In totaal vertoonde 14,3 % van de patiënten op apremilast een gewichtsverlies tussen 5-10 % terwijl 5,7 % van de patiënten op apremilast een gewichtsverlies vertoonde van meer dan 10 %. Geen enkele van deze patiënten vertoonde duidelijke klinische gevolgen van het gewichtsverlies. In totaal stopte 0,1 % van de volwassen patiënten behandeld met apremilast vanwege deze bijwerking van gewichtsverlies. Het gemiddelde waargenomen gewichtsverlies bij patiënten met BD behandeld met apremilast gedurende 52 weken was 0,52 kg. In totaal vertoonde 11,8 % van de patiënten op apremilast een gewichtsverlies tussen 5-10 %, terwijl 3,8 % van de patiënten op apremilast een gewichtsverlies vertoonde van meer dan 10 %. Geen enkele van deze patiënten vertoonde duidelijke klinische gevolgen van het gewichtsverlies. Geen van de patiënten stopte met de studie wegens de bijwerking van gewichtsverlies.

Zie de aanvullende waarschuwing in rubriek 4.4 voor patiënten met een te laag lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Uit de ervaring na het in de handel brengen blijkt dat patiënten ≥ 65 jaar een hoger risico lopen op complicaties van ernstige diarree, misselijkheid en braken (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

De veiligheid van apremilast werd niet geëvalueerd bij patiënten met PsA, PSOR of BD en leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierfalen

In klinisch onderzoek naar PsA, PSOR of BD was het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten met licht nierfalen vergelijkbaar met dat van patiënten met een normale nierfunctie. De veiligheid van apremilast werd niet geëvalueerd bij patiënten met PsA, PSOR of BD en matig of ernstig nierfalen in klinisch onderzoek.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van apremilast werd beoordeeld in een 52 weken durend klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten van 6 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige plaque-psoriasis (SPROUT-onderzoek). Het veiligheidsprofiel van apremilast dat werd waargenomen tijdens het onderzoek kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat eerder werd vastgesteld bij volwassen patiënten met matig tot ernstige plaque-psoriasis.

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Apremilast werd bestudeerd bij gezonde proefpersonen in een maximale totale dagelijkse dosis van 100 mg (gegeven als 50 mg tweemaal daags) gedurende 4,5 dagen zonder tekenen van dosisbeperkende toxiciteit. In geval van een overdosering is het aanbevolen dat de patiënt gevolgd wordt voor alle tekenen of symptomen van bijwerkingen en de geschikte symptomatische behandeling in te stellen. In geval van overdosering is ondersteunende verzorging aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Apremilast, een orale kleine molecule, remmer van fosfodiësterase 4 (PDE4), werkt intracellulair als modulator van een netwerk van pro-inflammatoire en ontstekingsremmende mediators. PDE4 is een cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP)-specifieke PDE en de dominante PDE in inflammatoire cellen. De inhibitie van PDE4 verhoogt de intracellulaire concentratie van cAMP, wat op zijn beurt de inflammatoire reactie tempert door de uitdrukking van TNF- α , IL-23, IL-17 en andere inflammatoire cytokinen te moduleren. Cyclisch AMP moduleert ook de concentraties van ontstekingsremmende cytokinen zoals IL-10. Deze pro- en anti-inflammatoire mediators zijn betrokken bij artritis psoriatica en psoriasis.

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek bij patiënten met artritis psoriatica moduleerde apremilast significant de plasma-eiwitconcentraties van IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 en TNF- α , maar het inhibeerde ze niet helemaal. Na 40 weken behandeling met apremilast was de plasma-eiwitconcentratie van IL-17 en IL-23 afgenomen, en die van IL-10 toegenomen. In klinisch onderzoek bij patiënten met psoriasis verminderde apremilast de dikte van de beschadigde huid, de inflammatoire celinfiltratie, en de uitdrukking van pro-inflammatoire genen, ook die voor het induceerbare stikstofmonoxidesynthase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 en IL-8. In klinisch onderzoek bij patiënten met de ziekte van Behçet behandeld met apremilast was er een significante positieve correlatie tussen de verandering in TNF- α in het plasma en de klinische werkzaamheid zoals gemeten door het aantal mondzweren.

Apremilast toegediend in doses tot 50 mg tweemaal daags verlengden het QT-interval niet bij gezonde proefpersonen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Artritis psoriatica

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast werden geëvalueerd in 3 multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3) met een vergelijkbare opzet bij volwassen patiënten met actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 pijnlijke gewrichten) ondanks een eerdere behandeling met kleinmoleculaire of biological DMARD's. In totaal werden er 1.493 patiënten gerandomiseerd en behandeld met ofwel

placebo, ofwel 20 mg apremilast ofwel 30 mg apremilast oraal tweemaal daags.

De patiënten hadden in deze studies een diagnose van PsA gedurende ten minste 6 maanden. In PALACE 3 was ook één kwalificerend psoriatisch huidletsel (met een diameter van ten minste 2 cm) vereist. Apremilast werd gebruikt als monotherapie (34,8 %) of in combinatie met stabiele doses kleinmoleculaire DMARD's (65,2 %). De patiënten kregen apremilast in combinatie met één of meer van de volgende: methotrexaat (MTX, ≤ 25 mg/week, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/dag, 9,0 %) en leflunomide (LEF; ≤ 20 mg/dag, 7,4 %). Gelijktijdige behandeling met biological DMARD's, inclusief TNF-blokkers, was niet toegestaan. Patiënten met elke subtype van PsA werden gerekruteerd in de 3 studies, inclusief symmetrische poly-arthritis (62,0 %), asymmetrische oligoarthritis (26,9 %), distale interfalangeale (DIP) gewrichtsarthritis (6,2 %), arthritis mutilans (2,7 %) en predominante spondylitis (2,1 %). Patiënten met bestaande enthesopathie (63 %) of bestaande dactylitis (42 %) werden gerekruteerd. In totaal werd 76,4 % van de patiënten eerder behandeld met alleen kleinmoleculaire DMARD's en 22,4 % van de patiënten met biological DMARD's, waaronder 7,8 % bij wie een eerdere behandeling met een biological DMARD had gefaald. De mediane behandelingsduur voor PsA was 5 jaar.

Volgens de onderzoeksopzet werden patiënten van wie in week 16 het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten niet met minstens 20 % was verbeterd, beschouwd als niet-responders. Placebopatiënten die werden beschouwd als niet-responders werden opnieuw 1:1 blind gerandomiseerd naar ofwel 20 mg apremilast tweemaal daags ofwel 30 mg tweemaal daags. In week 24 werden alle overblijvende placebopatiënten overgeschakeld naar 20 ofwel 30 mg apremilast tweemaal daags. Na 52 weken behandeling konden de patiënten openlijk verder gaan met 20 mg of 30 mg apremilast binnen de langetermijnextensie van de studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 voor een totale behandelingsduur van 5 jaar (260 weken).

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een respons van American College of Rheumatology (ACR) 20 bereikte in week 16.

De behandeling met apremilast leverde significante verbeteringen op in de tekenen en symptomen van PsA, zoals geëvalueerd volgens de ACR 20-responscriteria t.o.v. placebo in week 16. Het percentage patiënten met ACR 20/50/70 (reacties in studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3, en de samengevoegde gegevens voor studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3) voor 30 mg apremilast tweemaal daags in week 16 worden weergegeven in tabel 4. De ACR 20/50/70-reacties bleven behouden in week 24.

Bij de patiënten die aanvankelijk werden gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags, bleven de ACR 20/50/70-responspercentages behouden t/m week 52 in de samengevoegde studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 (figuur 1).

Tabel 4. Percentage patiënten met ACR-respons in studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 en samengevoegde studies in week 16

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMENGEVOEGD	
N ^a	Placebo +/- DMARD's N=168	Apremilast 30 mg tweemaal daags +/- DMARD's N=168	Placebo +/- DMARD's N=159	Apremilast 30 mg tweemaal daags +/- DMARD's N=162	Placebo +/- DMARD's N=169	Apremilast 30 mg tweemaal daags +/- DMARD's N=167	Placebo +/- DMARD's N=496	Apremilast 30 mg tweemaal daags +/- DMARD's N=497
ACR 20 ^a								
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								

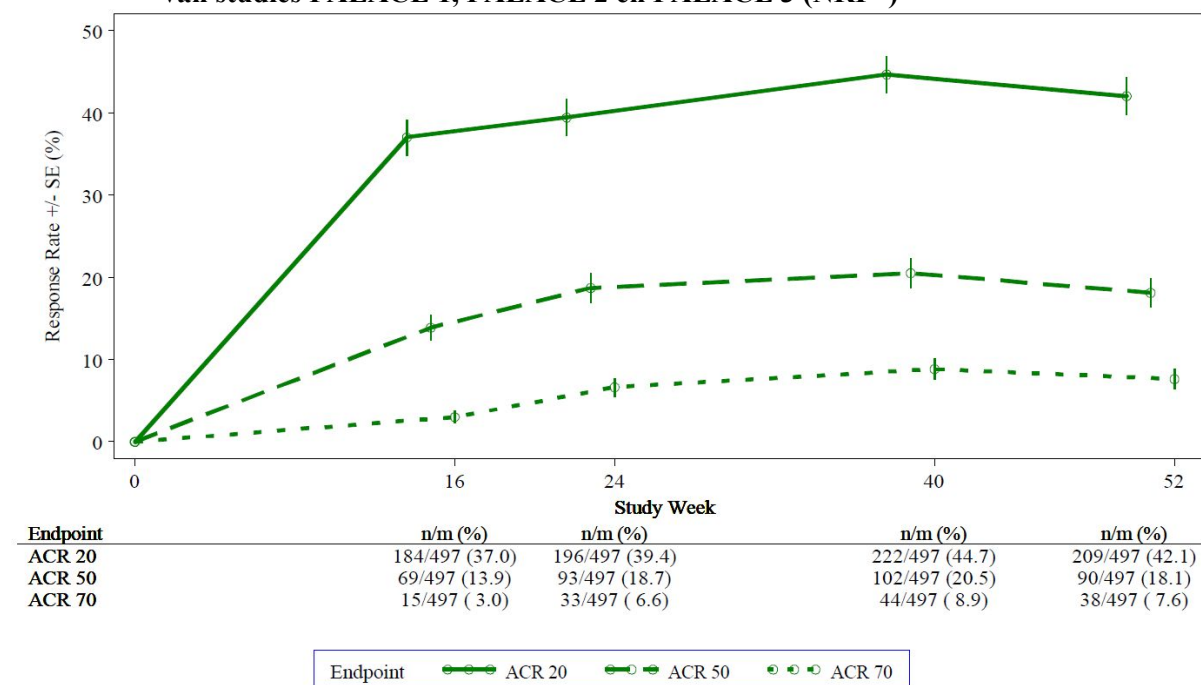
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMENGEVOEGD	
	Placebo	Apremilast 30 mg tweemaal daags	Placebo	Apremilast 30 mg tweemaal daags	Placebo	Apremilast 30 mg tweemaal daags	Placebo	Apremilast 30 mg tweemaal daags
N ^a	+/- DMARD's N=168	+/- DMARD's N=168	+/- DMARD's N=159	+/- DMARD's N=162	+/- DMARD's N=169	+/- DMARD's N=167	+/- DMARD's N=496	+/- DMARD's N=497
Week 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

* $p \leq 0,01$ voor apremilast t.o.v. placebo

** $p \leq 0,001$ voor apremilast t.o.v. placebo

^a N is het aantal patiënten gerandomiseerd en behandeld

Figuur 1 Proportie van ACR 20/50/70-responders t/m week 52 in de samengevoegde analyse van studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 (NRI *)



*NRI: None responder imputation. Subjects who discontinued early prior to the time point and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the time point are counted as non-responders.

Bij 497 patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags, werden 375 (75 %) patiënten nog steeds hiermee behandeld in week 52. Bij deze patiënten bedroegen de ACR 20/50/70-reacties in week 52 respectievelijk 57 %, 25 % en 11 %. Bij 497 patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags, namen er 375 (75 %) patiënten deel aan de extensiestudies op lange termijn, en daarvan werden er 221 patiënten (59 %) nog steeds hiermee behandeld in week 260. De ACR-reacties bleven behouden in de openextensiestudies op lange termijn gedurende tot 5 jaar.

De reacties waargenomen in de met apremilast behandelde groep waren vergelijkbaar bij patiënten die wel en geen gelijktijdige DMARD's kregen, inclusief MTX. Patiënten eerder behandeld met DMARD's of biologicals die apremilast kregen, bereikten een grotere ACR 20-respons in week 16 dan patiënten die placebo kregen.

Vergelijkbare ACR-responsen werden waargenomen bij patiënten met verschillende PsA-subtypes, inclusief DIP. Het aantal patiënten met artritis mutilans en dominante spondylitis subtypes was te klein voor een relevante evaluatie.

In PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 waren verbeteringen in de ziekteactiviteit volgens C-reef proteïne (CRP) op de DAS-schaal 28 en in het percentage patiënten dat de gemodificeerde PsA-

responscriteria (PsARC) bereikte groter in de apremilastgroep dan bij placebo in week 16 (nominale p-waarde respectievelijk $p < 0,0004$, p -waarde $\leq 0,0017$). Deze verbeteringen bleven behouden tot week 24. Bij de patiënten die de apremilastbehandeling waarnaar ze waren gerandomiseerd bij aanvang van het onderzoek bleven voortzetten, bleven de DAS28 (CRP) -score en de PsARC-respons behouden t/m week 52.

In weken 16 en 24 werden er verbeteringen waargenomen in de parameters van perifere activiteitskenmerken van artritis psoriatica (bv. aantal gezwollen gewrichten, aantal pijnlijke/gevoelige gewrichten, dactylitis en enthesitis) en in de huidmanifestaties van psoriasis bij de patiënten behandeld met apremilast. Bij de patiënten die de apremilastbehandeling waarnaar ze waren gerandomiseerd bij aanvang van het onderzoek bleven voortzetten, bleven de verbeteringen behouden t/m week 52.

De klinische respons bleef behouden met dezelfde parameters van perifere activiteit en huidmanifestaties van psoriasis in de openextensiestudie gedurende wel 5 jaar behandeling.

Fysiek functioneren en gezondheidsgelateerde levenskwaliteit

Met apremilast behandelde patiënten vertoonden statistisch significante verbeteringen in fysiek functioneren, zoals geëvalueerd a.h.v. de invaliditeitsindex van de vragenlijst voor evaluatie van de verandering in de gezondheid (HAQ-DI) ten opzichte van de beginwaarde, t.o.v. placebo na 16 weken in PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 en in de samengevoegde studies. De verbetering in HAQ-DI-scores bleef behouden in week 24.

Bij de patiënten die initieel werden gerandomiseerd naar tweemaal daags 30 mg apremilast, bedroeg de verandering ten opzichte van de beginwaarde in de HAQ-DI-score in week 52 -0,333 in de groep met tweemaal daags 30 mg apremilast in een analyse van samengevoegde gegevens van de open fase van studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3.

In studies PALACE 1, PALACE 2 en PALACE 3 werden er significante verbeteringen aangetoond in de gezondheidsgelateerde levenskwaliteit, zoals gemeten a.h.v. de veranderingen t.o.v. het begin op het gebied van lichamelijk functioneren (PF) van de SF-36v2 (Short Form Health Survey version 2), en in de scores voor de functionele evaluatie van chronische ziekte – vermoeidheid (FACIT-fatigue) bij patiënten behandeld met apremilast t.o.v. placebo in weken 16 en 24. Bij de patiënten die de behandeling met apremilast voortzetten waarnaar ze aanvankelijk waren gerandomiseerd bij aanvang van het onderzoek, bleef de verbetering in fysiek functioneren en FACIT-vermoeidheid behouden t/m week 52.

Betere scores voor fysiek functioneren zoals geëvalueerd door de HAQ-DI en de SF36v2PF, en de FACIT-vermoeidheid bleven behouden in de openextensiestudies gedurende wel 5 jaar behandeling.

Psoriasis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast werden geëvalueerd in twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (ESTEEM 1 en ESTEEM 2) waarvoor in totaal 1.257 patiënten werden gerekruteerd met matige tot ernstige psoriasis vulgaris, met een aangedane lichaamsoppervlakte van $\geq 10\%$, en PASI-score (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , en een sPGA (static Physician Global Assessment) van ≥ 3 (matig of ernstig), en die in aanmerking kwamen voor fototherapie of systemische therapie.

Deze studies hadden een vergelijkbare opzet tot en met week 32. In beide studies werden patiënten 2:1 gerandomiseerd naar 30 mg tweemaal daags apremilast of placebo gedurende 16 weken (placebogecontroleerde fase) en vanaf weken 16-32 kregen alle patiënten 30 mg apremilast tweemaal daags (onderhoudsfase). Tijdens de gerandomiseerde stopzettingfase (weken 32-52) werden de patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren naar apremilast en bij wie de PASI-score ten minste met 75 % daalde (PASI-75) (ESTEEM 1) of met 50 % (PASI-50) (ESTEEM 2) opnieuw gerandomiseerd in week 32 naar ofwel placebo ofwel 30 mg apremilast tweemaal daags. De patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar placebo en bij wie de PASI-75-respons (ESTEEM 1) teloor ging of die 50 % verloren van de verbetering in de PASI-score in week 32 vergeleken met de

beginwaarde (ESTEEM 2) werden opnieuw behandeld met 30 mg apremilast tweemaal daags. De patiënten die de aangewezen PASI-respons niet bereikten tegen week 32, of die aanvankelijk werden gerandomiseerd naar placebo, bleven apremilast krijgen tot week 52.

Het gebruik van zwak werkende topische corticosteroïden in het gelaat, de oksels en de lies, koolteershampoo en/of salicylzuurpreparaten voor de hoofdhuid was toegestaan tijdens de studies. Bovendien mochten de patiënten die in week 32 geen PASI-75-respons hadden bereikt in ESTEEM 1, of geen PASI-50-respons in ESTEEM 2 topische psoriasis therapieën en/of fototherapie gebruiken naast 30 mg apremilast tweemaal daags.

Na 52 weken behandeling konden de patiënten openlijk verder gaan met 30 mg apremilast in de langetermijnnextensie van de studies ESTEEM 1 en ESTEEM 2 voor een totale behandelingsduur van 5 jaar (260 weken).

In beide studies was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat PASI-75 bereikte in week 16. Het voornaamste secundaire eindpunt was het percentage patiënten dat een sPGA-score van verdwenen (0) of bijna verdwenen (1) bereikte in week 16.

De gemiddelde beginwaarde voor de PASI-score was 19,07 (mediaan 16,80), en het percentage patiënten met een sPGA-score van 3 (matig) en 4 (ernstig) bij aanvang was respectievelijk 70,0 % en 29,8 %, met een gemiddelde beginwaarde voor de aangedane lichaamsoppervlakte van 25,19 % (mediaan 21,0 %). Ongeveer 30 % van alle patiënten had eerder fototherapie ondergaan en 54 % had eerder een conventionele systemische en/of biologicaltherapie gekregen voor de behandeling van psoriasis (inclusief mislukte behandelingen), waarvan 37 % eerder een conventionele systemische therapie en 30 % een biologicaltherapie had gekregen. Ongeveer een derde van de patiënten had geen eerdere fototherapie, conventionele systemische of biologicaltherapie gekregen. In totaal had 18 % van de patiënten een voorgeschiedenis van artritis psoriatica.

Het percentage patiënten dat een respons bereikte van PASI-50, -75 en -90, en een sPGA-score van verdwenen (0) of bijna verdwenen (1), wordt weergegeven in tabel 5 hieronder. De behandeling met apremilast leverde een significante verbetering op bij matige tot ernstige psoriasis vulgaris, zoals aangetoond door het percentage patiënten met een respons van PASI-75 in week 16 t.o.v. placebo. Een klinische verbetering werd gemeten in de sPGA, respons van PASI-50 en PASI-90 in week 16. Bovendien vertoonde apremilast een behandelingsvoordeel voor meerdere manifestaties van psoriasis, inclusief jeuk, nagelaandoening, hoofdhuidaandoening en metingen van de levenskwaliteit.

Tabel 5. Klinische respons in week 16 in studies ESTEEM 1 en ESTEEM 2 (FAS a, LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg tweemaal daags APR *	Placebo	30 mg tweemaal daags APR *
N	282	562	137	274
PASI ^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^d van verdwenen of bijna verdwenen, 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)
Procentuele verandering lichaamsoppervlakte ^e (%) gemiddelde ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Verandering in jeuk VAS ^f (mm), gemiddelde ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Verandering in DLQI ^g , gemiddelde ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Verandering in SF-36 MCS ^h , gemiddelde ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ voor apremilast t.o.v. placebo, behalve de PASI-90 in ESTEEM 2 en verandering in SF-36 MCS waar respectievelijk $p = 0,0042$ en $p = 0,0078$.

^a FAS = volledige analyseset

^b LOCF = laatste waarneming meegenomen

^c PASI = Psoriasis Area and Severity Index

^d sPGA = Static Physician Global Assessment (algemene evaluatie van de arts)

^e BSA = lichaamsoppervlakte

^f VAS = visuele analoge schaal; 0 = beste, 100 = slechtste

^g DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = beste, 30 = slechtste

^h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

Het klinische voordeel van apremilast werd aangetoond voor meerdere subgroepen gedefinieerd a.h.v. de begindemografie en de klinische ziektekenmerken bij aanvang (inclusief duur van de psoriasis en patiënten met een voorgeschiedenis van artritis psoriatica). Het klinische voordeel van apremilast werd ook aangetoond ongeacht de eerdere psoriasismedicatie en respons op eerdere psoriasisbehandelingen. Vergelijkbare responspercentages werden waargenomen in alle gewichtsspreidingen.

De respons op apremilast was snel, met significant grotere verbeteringen in de tekenen en symptomen van psoriasis, inclusief PASI, huidongemak/pijn en jeuk, t.o.v. placebo na week 2. Over het algemeen werden de PASI-responsen bereikt in week 16 en deze bleven behouden t/m week 32.

In beide studies bleef de gemiddelde procentuele verbetering in PASI t.o.v. het begin stabiel tijdens de stopzetting van de gerandomiseerde fase voor patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar apremilast in week 32 (tabel 6).

Tabel 6. Aanhoudend effect bij patiënten gerandomiseerd naar APR 30 tweemaal daags in week 0 en opnieuw gerandomiseerd naar APR 30 tweemaal daags in week 32 tot week 52

	Meetpunt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patiënten die PASI-75 bereikten in week 32	Patiënten die PASI-50 bereikten in week 32
Procentuele verandering in PASI t.o.v. het begin, gemiddelde (%) $\pm$ SD ^a	Week 16	-77,7 $\pm$ 20,30	-69,7 $\pm$ 24,23
	Week 32	-88 $\pm$ 8,30	-76,7 $\pm$ 13,42
	Week 52	-80,5 $\pm$ 12,60	-74,4 $\pm$ 18,91
Verandering in DLQI t.o.v. begin, gemiddelde $\pm$ SD ^a	Week 16	-8,3 $\pm$ 6,26	-7,8 $\pm$ 6,41
	Week 32	-8,9 $\pm$ 6,68	-7,7 $\pm$ 5,92
	Week 52	-7,8 $\pm$ 5,75	-7,5 $\pm$ 6,27
Percentage patiënten met hoofdhuid psoriasis PGA (ScPGA) 0 of 1, n=/N (%) ^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)

^a Omvat patiënten opnieuw gerandomiseerd naar APR 30 tweemaal daags in week 32 met een meting bij aanvang en een in de geëvalueerde onderzoeksweek.

^b N is gebaseerd op patiënten met matige of ergere hoofdhuidpsoriasis bij aanvang die opnieuw werden gerandomiseerd naar APR 30 tweemaal daags in week 32. Patiënten met ontbrekende gegevens werden meegeteld als niet-responders.

In de studie ESTEEM 1 vertoonde ongeveer 61 % van de patiënten opnieuw gerandomiseerd naar apremilast in week 32 een respons van PASI-75 in week 52. Van de patiënten met ten minste een respons van PASI-75 die opnieuw werden gerandomiseerd naar placebo in week 32 tijdens de stopzettingsfase van de gerandomiseerde behandeling, was 11,7 % een PASI-75-responder in week 52. De mediane tijd tot verlies van PASI-75-respons bij de opnieuw gerandomiseerde patiënten naar placebo was 5,1 weken.

In de studie ESTEEM 2 vertoonde ongeveer 80,3 % van de patiënten opnieuw gerandomiseerd naar apremilast in week 32 een respons van PASI-50 in week 52. Van de patiënten met ten minste een respons van PASI-50 die opnieuw werden gerandomiseerd naar placebo in week 32 was 24,2 % een PASI-50-responder in week 52. De mediane tijd tot verlies van 50 % van hun verbetering in PASI-waarde in week 32 was 12,4 weken.

Na de gerandomiseerde stopzetting van de therapie in week 32, herstelde bij 70 % van de patiënten in de studie ESTEEM 1, en 65,6 % van de patiënten in de studie ESTEEM 2 de respons van PASI-75 (ESTEEM 1) of PASI-50 (ESTEEM 2) na hernieuwde aanvang met apremilast. Door de opzet van het onderzoek varieerde de duur van de herbehandeling van 2,6 tot 22,1 weken.

In studie ESTEEM 1 mochten de patiënten gerandomiseerd naar apremilast in het begin van het onderzoek die geen respons van PASI-75 bereikten in week 32 gelijktijdige topische therapieën en/of UVB-fototherapie gebruiken tussen weken 32 en 52. Van deze patiënten bereikte 12 % een respons van PASI-75 in week 52 met apremilast plus topische en/of fototherapie.

In studies ESTEEM 1 en ESTEEM 2 werden er significante verbeteringen (afnames) in nagelpsoriasis, zoals gemeten a.h.v. de gemiddelde procentuele verandering in NPSI (Nail Psoriasis Severity Index) t.o.v. de uitgangswaarde waargenomen bij patiënten behandeld met apremilast t.o.v. placebo in week 16 (respectievelijk $p < 0,0001$ en $p = 0,0052$). Verdere verbeteringen in nagelpsoriasis werden waargenomen in week 32 bij patiënten die continu werden behandeld met apremilast.

In studies ESTEEM 1 en ESTEEM 2 werden significante verbeteringen in hoofdhuidpsoriasis van ten minste matige ernst (≥ 3), gemeten a.h.v. het percentage patiënten dat een ScPGA-waarde (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment) bereikte van verdwenen (0) of minimaal (1) in week 16 waargenomen bij patiënten die apremilast krijgen t.o.v. placebo ($p < 0,0001$ voor beide studies). De verbeteringen bleven over het algemeen behouden bij patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar apremilast in week 32 t/m week 52 (tabel 6).

In studies ESTEEM 1 en ESTEEM 2 werden significante verbeteringen in levenskwaliteit zoals gemeten a.h.v. de DLQI (Dermatology Life Quality Index) en de SF-36v2MCS aangetoond bij patiënten die apremilast kregen vergeleken met placebo (tabel 5). Verbeteringen in DLQI bleven behouden t/m week 52 bij patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar apremilast in week 32 (tabel 6). Bovendien werd er in de studie ESTEEM 1 een significante verbetering in de WLQ-25-index (Work Limitations Questionnaire) bereikt bij patiënten die apremilast kregen t.o.v. placebo.

Van de 832 patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags namen er 443 (53 %) deel aan de openextensiestudies van ESTEEM 1 en ESTEEM 2, en van deze werden er 115 (26 %) nog steeds behandeld in week 260. Voor patiënten die apremilast bleven krijgen in de openextensiestudies van ESTEEM 1 en ESTEEM 2, bleven de verbeteringen over het algemeen behouden voor de PASI-score, aangedane lichaamsoppervlakte, jeuk, nagel- en levenskwaliteit gedurende nog 5 jaar.

De veiligheid op lange termijn van 30 mg apremilast tweemaal daags bij patiënten met artritis psoriatica en psoriasis werd geëvalueerd voor een totale behandelingsduur tot 5 jaar. De ervaring in de openextensiestudies op lange termijn met apremilast was over het algemeen vergelijkbaar met die in de onderzoeken van 52 weken.

Pediatrische psoriasis

Er werd een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (SPROUT) uitgevoerd met 245 pediatrische proefpersonen van 6 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige plaque-psoriasis die in aanmerking kwamen voor fototherapie of systemische behandeling. Geïnccludeerde proefpersonen hadden een sPGA-score van ≥ 3 (matige of ernstige ziekte), een BSA-aantasting van $\geq 10\%$ en een PASI-score van ≥ 12 , met psoriasis die onvoldoende onder controle was met of niet geschikt was voor lokale behandeling.

Proefpersonen werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar apremilast ($n = 163$) of placebo ($n = 82$) gedurende 16 weken. Proefpersonen met een gewicht van 20 kg tot < 50 kg bij baseline kregen tweemaal daags 20 mg apremilast of tweemaal daags placebo en proefpersonen met een gewicht van ≥ 50 kg bij baseline kregen tweemaal daags 30 mg apremilast of tweemaal daags placebo. In week 16 werd de groep die een placebo kreeg overgezet op apremilast (met een dosis op basis van het lichaamsgewicht bij baseline) en bleef de groep die apremilast kreeg het geneesmiddel ontvangen (in

de oorspronkelijk toegewezen dosering) tot en met week 52. Proefpersonen mochten zwak werkende lokale corticosteroïden gebruiken op het gezicht, in de okselholten en de lies en uitsluitend hydraterende middelen zonder geneesmiddel op laesies op de rest van het lichaam.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat een sPGA-respons bereikte (gedefinieerd als een score van 'schoon' [0] of 'bijna schoon' [1] met een vermindering van ten minste 2 punten ten opzichte van baseline) in week 16. Het belangrijkste secundaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat een PASI-75-respons bereikte (ten minste 75% afname van de PASI-score ten opzichte van baseline) in week 16. Andere eindpunten in week 16 waren onder andere het percentage proefpersonen dat een PASI-50-respons bereikte (ten minste 50% afname van de PASI-score ten opzichte van baseline), dat een PASI-90-respons bereikte (ten minste 90% afname van de PASI-score ten opzichte van baseline) en met een respons op de CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) (totale CDLQI-score van 0 of 1), procentuele verandering van BSA-aantasting ten opzichte van baseline, verandering van PASI-score ten opzichte van baseline, en verandering van de totale CDLQI-score ten opzichte van baseline.

Geïnccludeerde proefpersonen varieerden in leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met een mediane leeftijd van 13 jaar; 41,2% van de proefpersonen was 6 tot en met 11 jaar oud en 58,8% van de proefpersonen was 12 tot en met 17 jaar oud. De gemiddelde BSA-aantasting bij baseline was 31,5% (mediaan 26,0%), de gemiddelde PASI-score bij baseline was 19,8 (mediaan 17,2) en het percentage proefpersonen met een sPGA-score van 3 (matig) en 4 (ernstig) bij baseline was respectievelijk 75,5% en 24,5%. Van de geïnccludeerde proefpersonen had 82,9% niet eerder conventionele systemische behandeling gekregen, had 82,4% niet eerder fototherapie gekregen en was 94,3% niet eerder behandeld met een biologisch geneesmiddel.

De werkzaamheidsresultaten in week 16 worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten in week 16 bij pediatrische proefpersonen met matige tot ernstige plaque-psoriasis (ITT-populatie)

Eindpunt ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Aantal gerandomiseerde proefpersonen	N = 82	N = 163
sPGA-respons ^b	11.5 %	33.1 %
PASI-75-respons ^b	16.1 %	45.4 %
PASI-50-respons ^b	32.1 %	70.5 %
PASI-90-respons ^b	4.9 %	25.2 %
Procentuele verandering van BSA-aantasting ten opzichte van baseline ^c	-21.82 ± 5.104	-56.59 ± 3.558
Verandering van CDLQI-score ten opzichte van baseline ^{c, d}	-3.2 ± 0.45	-5.1 ± 0.31
Aantal proefpersonen met een CDLQI-score ≥ 2 bij baseline	N = 76	N = 148
CDLQI-respons ^b	31.3 %	35.4 %

BSA = body surface area; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; ITT = intent to treat (intentie tot behandeling); PASI = Psoriasis Area and Severity Index; sPGA = Static Physician Global Assessment;

^a Apremilast 20 of 30 mg tweemaal daags versus placebo in week 16; p-waarde < 0,0001 voor sPGA-respons en PASI-75 respons, nominale p-waarde < 0,01 voor alle andere eindpunten met uitzondering van CDLQI-respons (nominale p-waarde 0,5616)

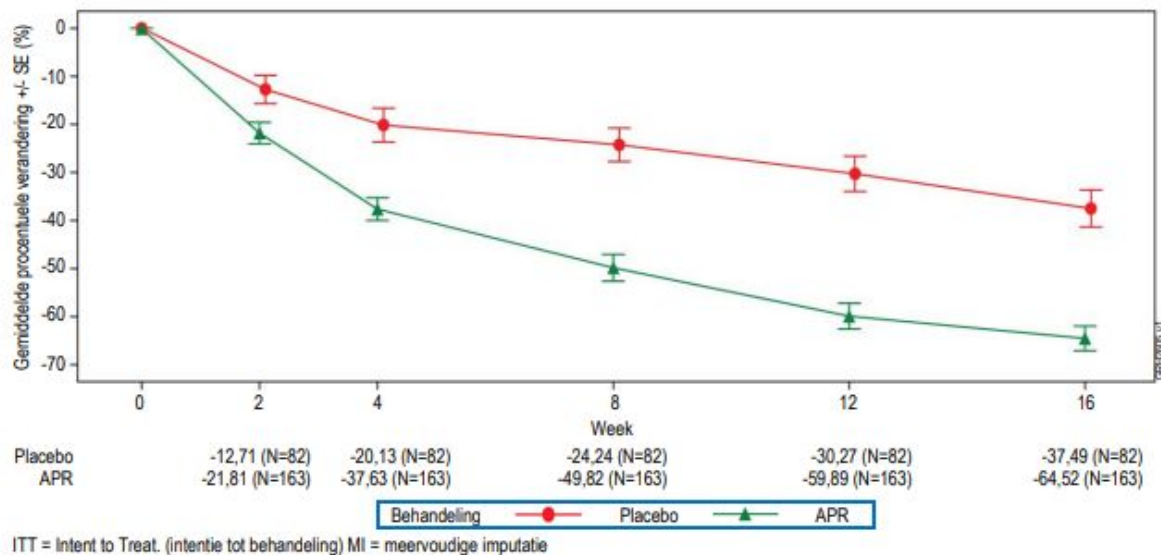
^b Percentage proefpersonen dat de respons bereikte

^c Least squares gemiddelde +/- standaardafwijking

^d 0 = beste score, 30 = slechtste score

De gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline in de totale PASI-score bij proefpersonen die met apremilast werden behandeld en die met placebo werden behandeld tijdens de placebogecontroleerde fase, wordt weergegeven in figuur 2.

Figuur 2. Procentuele verandering ten opzichte van baseline in de totale PASI-score tot en met week 16 (ITT-populatie; MI)



Bij patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar apremilast, bleven de sPGA-respons, PASI-75-respons en de andere eindpunten die waren bereikt in week 16 gehandhaafd tot en met week 52.

Ziekte van Behçet

De veiligheid en werkzaamheid van apremilast werden geëvalueerd in een multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in fase 3 (RELIEF) bij volwassen patiënten met actieve ziekte van Behçet (BD) met mondzweren. De patiënten waren eerder behandeld met ten minste één niet-biological tegen mondzweren door BD en waren kandidaten voor systemische therapie. Gelijktijdige behandeling voor BD was niet toegestaan. De bestudeerde populatie voldeed aan de ISG-criteria (International Study Group) voor BD met een voorgeschiedenis van huidletsels (98,6 %), genitale zweren (90,3 %), musculoskeletaire manifestaties (72,5 %), symptomen aan de ogen (17,4 %), het centraal zenuwstelsel (9,7 %) of het spijsverteringskanaal (9,2 %), epididymitis (2,4 %) en vasculaire betrokkenheid (1,4 %). Patiënten met ernstige BD, gedefinieerd als die met actieve aandoening in belangrijke organen (bv. meningo-encefalitis of longslagaderaneurysma) werden uitgesloten.

In totaal werden er 207 BD-patiënten 1:1 gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags (n = 104) of placebo (n= 103) gedurende 12 weken (placebogecontroleerde fase) en van week 12 tot 64 kregen alle patiënten 30 mg apremilast tweemaal daags (actieve behandelingsfase). De leeftijd van de patiënten lag tussen 19 en 72 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar. De BD duurde gemiddeld 6,84 jaar. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van recurrenente mondzweren met ten minste 2 mondzweren bij de selectie en randomisatie: het gemiddelde aantal mondzweren bij aanvang was respectievelijk 4,2 en 3,9 in de groepen op apremilast en placebo.

Het primaire eindpunt was de oppervlakte onder de kromme (AUC) voor het aantal mondzweren vanaf het begin t/m week 12. De secundaire eindpunten waren andere maatstaven voor mondzweren: Visuele Analoge Schaal (VAS) voor pijn door mondzweren, het percentage patiënten vrij van mondzweren (complete respons), tijd tot de mondzweer begint te verdwijnen, en het percentage patiënten bij wie de mondzweren verdwenen waren in week 6, en die vrij van zweren bleven bij elk bezoek gedurende nog eens 6 weken tijdens de 12 weken durende placebogecontroleerde behandelingsfase. Andere eindpunten waren de Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS), BD Current Activity Form (BDCAF), inclusief de score op de BD Current Activity Index (BDCAI), de waarneming door de patiënt van de ziekteactiviteit, de Clinician's Overall Perception of Disease Activity en de BD Quality of Life Questionnaire (BD QoL).

Meting van mondzweren

Tweemaal daags 30 mg apremilast leverde een significante verbetering op in mondzweren, zoals aangetoond door de AUC voor het aantal mondzweren vanaf het begin t/m week 12 ($p < 0,0001$), vergeleken met placebo.

Er werden in week 12 significante verbeteringen aangetoond in andere maatstaven voor mondzweren.

Tabel 8. Klinische respons van mondzweren in week 12 in RELIEF (ITT-populatie)

Eindpunt ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg b.i.d. N=104
AUC ^b voor het aantal mondzweren vanaf het begin t/m week 12 (MI)	kleinstekwadratenberekening 222,14	kleinstekwadratenberekening 129,54
Verandering ten opzichte van de beginwaarde in de pijn door mondzweren zoals gemeten op de VAS ^c in week 12 (MMRM)	kleinstekwadratenberekening -18,7	kleinstekwadratenberekening -42,7
Percentage patiënten bij wie de mondzweren overgingen (vrij van mondzweren) tegen week 6, en die vrij van mondzweren bleven bij elk bezoek gedurende ten minste 6 aanvullende weken tijdens de 12 weken durende placebogecontroleerde behandelingsfase	4,9 %	29,8 %
Mediane tijd (weken) tot het verdwijnen van de mondzweren tijdens de placebogecontroleerde behandelingsfase	8,1 weken	2,1 weken
Percentage patiënten met volledige mondzweerrespons in week 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Percentage patiënten met partiële mondzweerrespons ^d in week 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = intent-to-treat; LS = least squares (kleinste kwadraten); MI = multiële invoering; MMRM = 'mixed effects'-model voor herhaalde metingen; NRI = niet-responder invoering; BID = tweemaal daags.

^a p-waarde < 0,0001 voor alle apremilast t.o.v. placebo

^b AUC = oppervlakte onder de kromme.

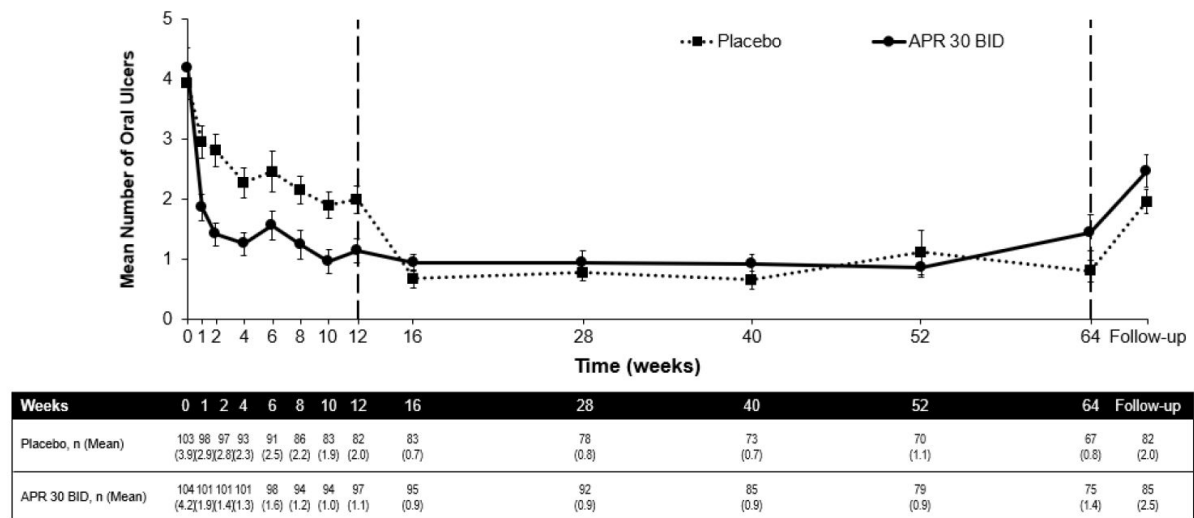
^c VAS = visuele analoge schaal; 0 = geen pijn, 100 = ergst denkbare pijn.

^d Partiële mondzweerrespons = aantal mondzweren verminderd met ≥ 50 % na aanvang (verkenkende analyse); nominale p-waarde < 0,0001

Van de 104 patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags, bleven er 75 patiënten (ongeveer 72 %) deze behandeling voortzetten in week 64. Een significante afname van het gemiddelde aantal mondzweren en van de pijn door mondzweren werd waargenomen in de behandelingsgroep met 30 mg apremilast tweemaal daags vergeleken met de placebogroep bij elk bezoek, al vanaf week 1 t/m week 12 voor het aantal mondzweren ($p \leq 0,0015$) en voor de pijn door mondzweren ($p \leq 0,0035$). Bij de patiënten die continu worden behandeld met apremilast en aan het onderzoek bleven deelnemen, bleven de verbeteringen in mondzweren en pijn door mondzweren behouden t/m week 64 (figuren 3 en 4).

Bij de patiënten die aanvankelijk werden gerandomiseerd naar 30 mg apremilast tweemaal daags en die aan het onderzoek bleven deelnemen, bleven de percentages van patiënten met een complete respons en partiële respons van mondzweren behouden t/m week 64 (respectievelijk 53,3 % en 76,0 %).

Figuur 3. Gemiddeld aantal mondzweren per meetpunt t/m week 64 (ITT-populatie; Data as observed (DAO))



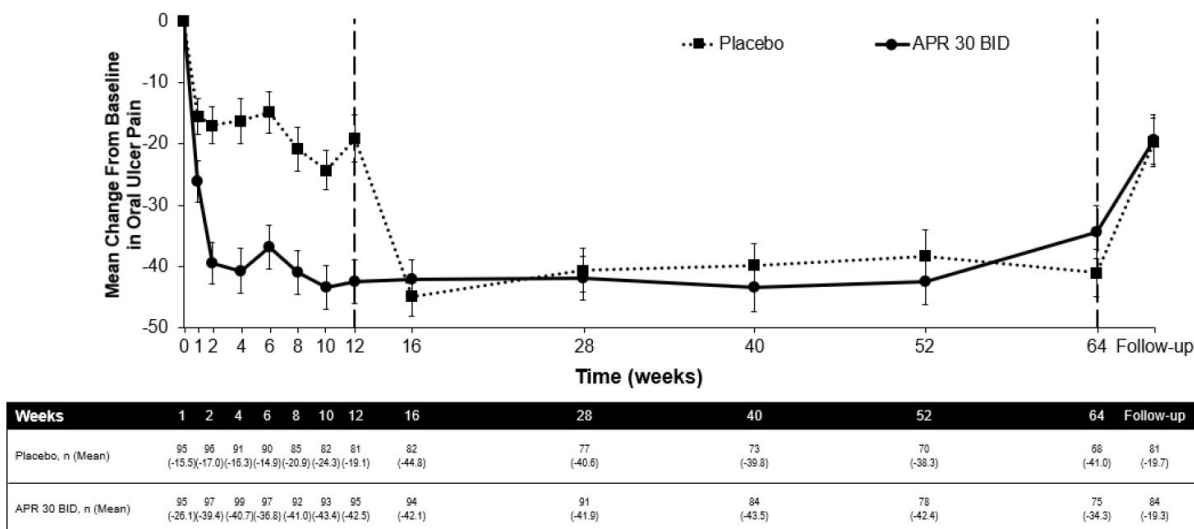
ITT = Intent To Treat; DAO = Data As Observed.

APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily.

Note: Placebo or APR 30 mg BID indicates the treatment group in which patients were randomised. Placebo treatment group patients switched to APR 30 BID at week 12.

The follow-up time point was 4 weeks after patients completed week 64 or 4 weeks after patients discontinued treatment before week 64.

Figuur 4. Gemiddelde verandering t.o.v. begin in pijn door mondzweren op een visuele analoge schaal per meetpunt t/m week 64 (ITT-populatie; DAO)



APR 30 BID = apremilast twice daily; ITT = Intent-To-Treat; DAO = Data As Observed

Note: Placebo or APR 30 mg BID indicates the treatment group in which patients were randomised. Placebo treatment group patients switched to APR 30 BID at week 12.

The follow-up time point was 4 weeks after patients completed week 64 or 4 weeks after patients discontinued treatment before week 64.

Verbeteringen in totale activiteit door de ziekte van Behçet

Tweemaal daags 30 mg apremilast leverde vergeleken met placebo een significante afname op van de totale ziekteactiviteit, zoals aangetoond door de gemiddelde verandering t.o.v. het begin in week 12 in de BSAS ($p < 0,0001$) en de BDCAF (BDCAI, Patient's Perception of Disease Activity, en Clinician's Overall Perception of Disease Activity; p -waarden $\leq 0,0335$ voor alle drie componenten).

Bij de patiënten die aanvankelijk werden gerandomiseerd naar tweemaal daags 30 mg apremilast die aan het onderzoek bleven deelnemen, bleven de verbeteringen (gemiddelde verandering t.o.v. begin) in zowel BSAS als BDCAF behouden in week 64.

Verbeteringen in levenskwaliteit

Tweemaal daags 30 mg apremilast vergeleken met placebo leverde significant meer verbetering van de levenskwaliteit op (QoL) in week 12, zoals aangetoond door de BD QoL Questionnaire ($p = 0,0003$).

Bij de patiënten die aanvankelijk werden gerandomiseerd naar tweemaal daags 30 mg apremilast die

aan het onderzoek bleven deelnemen, bleef de verbetering in BD QoL behouden in week 64.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met apremilast in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Behçet en arthritis psoriatica (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Apremilast wordt goed geabsorbeerd met een absolute orale biobeschikbaarheid van ongeveer 73 %, met piekplasmaconcentraties ($C_{\max}$) na een mediane tijd ($t_{\max}$) van ongeveer 2,5 uur. De farmacokinetiek van apremilast is lineair, met een dosisproportionele toename in systemische blootstelling in de dosisspreiding van 10 tot 100 mg per dag. Er is een minimale stapeling wanneer apremilast eenmaal daags wordt toegediend en van ongeveer 53 % bij gezonde proefpersonen en 68 % bij patiënten met psoriasis wanneer tweemaal daags toegediend. Gelijktijdige toediening met voedsel verandert niets aan de biobeschikbaarheid en daarom kan apremilast toegediend worden met of zonder voedsel.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van apremilast is bij mensen ongeveer 68 %. Het gemiddelde schijnbare distributievolume (V_d) is 87 l, wat wijst op een extravasculaire distributie.

Biotransformatie

Apremilast wordt verregaand gemetaboliseerd via zowel CYP- als niet-CYP-reactieketens door onder andere oxidatie, hydrolyse en conjugatie, wat doet vermoeden dat het onwaarschijnlijk is dat inhibitie van één enkele klaringsroute sterke geneesmiddelinteracties zou veroorzaken. Het oxidatieve metabolisme van apremilast wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4, met kleinere bijdragen van CYP1A2 en CYP2A6. Apremilast is de voornaamste circulerende component na orale toediening. Apremilast ondergaat een verregaand metabolisme en slechts 3 % en 7 % van de toegediende ouderverbinding worden respectievelijk in urine en feces teruggevonden. De voornaamste circulerende inactieve metaboliet is de glucuronideconjugaat van O-gedemethyleerd apremilast (M12). Zoals te verwachten aangezien apremilast een substraat is van CYP3A4, is de blootstelling aan apremilast verminderd bij gelijktijdige toediening met rifampicine, een sterke inductor van CYP3A4.

In vitro is apremilast geen remmer of inductor van enzymen van cytochroom P450. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat apremilast gelijktijdig toegediend met substraten van CYP-enzymen de klaring en blootstelling zou beïnvloeden van de werkzame bestanddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

In vitro is apremilast een substraat en een zwakke remmer van P-glycoproteïne ($IC_{50} > 50 \mu M$). Er wordt echter niet verwacht dat klinisch relevante geneesmiddelinteracties gemedieerd via P-gp zouden optreden.

In vitro heeft apremilast weinig tot geen inhiberend effect ($IC_{50} > 10 \mu M$) op de organische aniontransporter OAT1 en OAT3, organische cationtransporter OCT2, organisch aniontransporterend polypeptide OATP1B1 en OATP1B3, of borstkankerresistentieproteïne BCRP en het is geen substraat voor deze transporters. Klinisch relevante interacties tussen geneesmiddelen zijn dan ook onwaarschijnlijk wanneer apremilast samen wordt toegediend met geneesmiddelen die substraten of remmers zijn van deze transporters.

Eliminatie

De plasmaklaring van apremilast is gemiddeld ongeveer 10 l/uur bij gezonde proefpersonen, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 9 uur. Na orale toediening van radioactief gemerkt apremilast worden ongeveer 58 % en 39 % van de radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk urine en feces waarvan ongeveer 3 % en 7 % van de radioactieve dosis als apremilast in respectievelijk urine en feces.

Oudere patiënten

Apremilast werd onderzocht bij jonge en oudere gezonde patiënten. De blootstelling bij bejaarde patiënten (65 tot 85 jaar) is ongeveer 13 % hoger volgens de AUC en ongeveer 6 % hoger volgens de C_{max} voor apremilast dan die bij jonge patiënten (18 tot 55 jaar). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten ouder dan 75 jaar in klinisch onderzoek. De dosis hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van apremilast werd beoordeeld in een klinisch onderzoek met proefpersonen van 6 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige plaque-psoriasis volgens het aanbevolen pediatrisch doseringsschema (zie rubriek 5.1). De farmacokinetische populatieanalyse wees uit dat de steady-state-blootstelling (AUC en C_{max}) van apremilast bij pediatrische patiënten die het pediatrische doseringsschema kregen (20 mg of 30 mg tweemaal daags, gebaseerd op lichaamsgewicht) vergelijkbaar was met de steady-state-blootstelling bij volwassen patiënten bij een dosis van 30 mg tweemaal daags.

Nierinsufficiëntie

Er is geen beduidend verschil in de PK van apremilast tussen volwassen patiënten met lichte of matige nierstoornissen en uitgelijnde gezonde patiënten ($N = 8$ elk). De dosis hoeft niet aangepast te worden bij patiënten met licht en matig nierfalen.

Bij 8 volwassen 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%. Bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 30 ml/min/1,73 m² of creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosis apremilast verlaagd worden naar eenmaal daags 30 mg. Bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een ernstig verminderde nierfunctie moet de dosis apremilast verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij kinderen met een gewicht van ten minste 50 kg en tot 20 mg eenmaal daags bij kinderen met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van apremilast en de voornaamste metaboliet M12 worden niet beïnvloed door matig of ernstig leverfalen. De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen speciaal gevaar voor mensen, op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid en toxiciteit bij herhaalde doses. Er zijn geen aanwijzingen van immunotoxische, dermale irritatie of fototoxisch potentieel.

Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

In onderzoek naar de mannelijke vruchtbaarheid bij muizen produceerde apremilast bij orale doseringen van 1, 10, 25 en 50 mg/kg/dag geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid; de NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) voor de mannelijke vruchtbaarheid was 3 maal groter dan de klinische blootstelling van 50 mg/kg/dag.

In een gecombineerde toxiciteitsstudie naar de vruchtbaarheid en embryofoetale ontwikkeling bij wijfjesmuizen met orale doseringen van 10, 20, 40 en 80 mg/kg/dag werden een verlenging van de oestruscycli en een langere duur tot de paring waargenomen bij doses van 20 mg/kg/dag en hoger; desondanks paarden alle muizen en waren de zwangerschapscijfers onveranderd. De NOEL (No Observed Effect Level) voor de vrouwelijke vruchtbaarheid was 10 mg/kg/dag (1,0 keer de klinische blootstelling).

Embryofoetale ontwikkeling

In een gecombineerde toxiciteitsstudie naar de vruchtbaarheid en embryofoetale ontwikkeling bij wijfjesmuizen met orale doseringen van 10, 20, 40 en 80 mg/kg/dag waren de absolute en/of relatieve

gewichten van het hart van moederdieren verhoogd bij 20, 40 en 80 mg/kg/dag. Er werden meer vroege resorpties en minder verbeende tarsalia waargenomen bij 20, 40 en 80 mg/kg/dag. Er werden lagere foetale gewichten en vertraagde ossificatie van het supraoccipitale schedelbeen waargenomen bij 40 en 80 mg/kg/dag. De NOEL voor het moederdier en de ontwikkeling lag bij muizen op 10 mg/kg/dag (1,3 keer de klinische blootstelling).

In een studie naar de toxiciteit voor de embryo-foetale ontwikkeling bij apen leverden orale doseringen van 20, 50, 200 en 1.000 mg/kg/dag een dosisafhankelijke toename op in prenataal verlies (abortus) bij doseringen van 50 mg/kg/dag en hoger; er werd geen effect door het geteste geneesmiddel in prenataal verlies waargenomen bij 20 mg/kg/dag (1,4 keer de klinische blootstelling).

Pre- en postnatale ontwikkeling

In een pre- en postnatale studie werd apremilast oraal toegediend aan drachtige muizen in doseringen van 10, 80 en 300 mg/kg/dag vanaf draagdag (GD) 6 tot dag 20 van de lactatie. Reducties in moederlijk lichaamsgewicht en gewichtstoename, en één dood door moeilijkheden bij het werpen werden waargenomen bij 300 mg/kg/dag. Fysieke tekenen van moederlijke toxiciteit bij het werpen werden ook waargenomen bij één muis bij de dosering van 80 en één muis bij die van 300 mg/kg/dag. Toegenomen peri- en postnatale sterfte van jongen en verminderd geboortegewicht tijdens de eerste week van de lactatie werden waargenomen bij ≥ 80 mg/kg/dag ($\geq 4,0$ keer de klinische blootstelling). Er waren geen effecten als gevolg van apremilast op de draagduur, het aantal drachtige muizen aan het einde van de draagperiode, het aantal muizen dat tot werpen kwam, of de ontwikkeling van de jongen na de postnatale dag 7. Het is waarschijnlijk dat effecten op de ontwikkeling van de pups waargenomen tijdens de eerste week van de postnatale periode verband hielden met toxiciteit van apremilast voor jongen (verminderd gewicht en leefbaarheid van de pups) en/of gebrek aan moederzorg (hogere incidentie van afwezigheid van melk in de maag van jongen). Alle effecten op de ontwikkeling werden waargenomen tijdens de eerste week van de postnatale periode; er werden geen effecten van apremilast waargenomen tijdens de resterende periodes voor en na het spenen, inclusief seksuele rijping, gedrag, paring, vruchtbaarheid en uterine parameters. De NOEL in de muis voor moederlijke toxiciteit en de F1-generatie was 10 mg/kg/dag (1,3 keer de klinische AUC).

Carcinogeniteitsonderzoeken

Carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen en ratten leverden geen bewijs van carcinogeen potentieel als gevolg van de behandeling met apremilast.

Genotoxiciteitsonderzoeken

Apremilast is niet genotoxisch. Apremilast induceerde geen mutaties in een Ames-stest of chromosoomafwijkingen in gekweekte humane perifere bloedlymfocyten in de aanwezigheid of afwezigheid van metabolische activatie. Apremilast was niet clastogeen in een *in vivo* muis micronucleusproef bij doses tot 2.000 mg/kg/dag.

Overige studies

Er zijn geen aanwijzingen van immunotoxische, dermale irritatie of fototoxisch potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Poedercellulose
Lactose.monohydraat
Calciumcarbonaat
Voorverstijfseld maïszetmeel
Crospovidon
Natriumstearylumaraat

Buitenlaag van de tablet

Apremilast EG 10 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose (E 464)
Macrogol (E 1521)
Titaandioxide (E 171)
ijzeroxiderood (E 172)

Apremilast EG 20 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose (E 464)
Macrogol (E 1521)
Titaandioxide (E 171)
IJzeroxidegeel (E 172)
IJzeroxiderood (E 172)

Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose (E 464)
Titaandioxide (E 171)
Macrogol (E 1521)
IJzeroxiderood (E 172)
IJzeroxidegeel (E 172)
IJzeroxidezwart (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Apremilast EG 30 mg is beschikbaar in PVC/Alu blisterverpakkingen met een inhoud van 56 of 168 filmomhulde tabletten of PVC/Alu eenheidsblisterverpakkingen met een inhoud van 56x1 of 168x1 filmomhulde tabletten.

Apremilast EG 10 mg filmomhulde tabletten / Apremilast EG 20 mg filmomhulde tabletten / Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten is beschikbaar in PVC/Alu blisterverpakkingen met 27 filmomhulde tabletten (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) of PVC/Alu eenheidsblisterverpakkingen met 27x1 filmomhulde tabletten (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten: BE663513

Apremilast EG 10 mg filmomhulde tabletten
Apremilast EG 20 mg filmomhulde tabletten
Apremilast EG 30 mg filmomhulde tabletten: BE663514

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 06/2025