

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 57 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 114 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 171 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa rombikujuline 10 mg õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 8 mm, mille ühel küljel on graveering „APR“ ja teisel küljel „10“.

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruun rombikujuline 20 mg õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 10 mm, mille ühel küljel on graveering „APR“ ja teisel küljel „20“.

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beež rombikujuline 30 mg õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 12 mm, mille ühel küljel on graveering „APR“ ja teisel küljel „30“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Psoriaatiline artriit

Otezla on näidustatud üksikravimina või kombinatsioonis haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMR) aktiivse psoriaatilise artriidi (PsA) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel eelneva haigust modifitseeriva raviga ei saavutatud piisavat ravivastust või ravi osutus talumatuks (vt lõik 5.1).

Psoriaas

Otezla on näidustatud mõõduka või raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel muu süsteemse raviga, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja ultraviolet-A kiirgusega (PUVA), ei saavutatud ravivastust, ravi on vastunäidustatud või talumatu.

Behçeti tõbi

Otezla on näidustatud Behçeti tõvega seotud suuõõne haavanditega täiskasvanud patsientide raviks, kellele sobib süsteemne ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Otezla'ga peab alustama psoriaasi, psoriaatilise artriidi või Behçeti tõve diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst.

Annustamine

Apremilasti soovitatav annus on 30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega (hommikul ja õhtul), toidupiiranguteta. Nõutav on algne tiitrimine vastavalt järgmisele skeemile tabelis 1. Pärast algset tiitrimist ei ole uuesti tiitrimine nõutav.

Tabel 1. Annuse tiitrimise skeem

1. päev	2. päev		3. päev		4. päev		5. päev		6. päev ja edaspidi	
H	H	Õ	H	Õ	H	Õ	H	Õ	H	Õ
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Kui patsient jätab annuse vahele, tuleb järgmine annus võtta niipea kui võimalik. Kui järgmise annuse manustamise aeg on juba lähedal, tuleb vahelejäänud annus võtmata jätta ning võtta järgmine annus tavalisel ajal.

Olulise tähtsusega uuringutes täheldati suurimat paranemist psoriaatilise artriidi ja psoriaasi korral esimese 24 ravinädala jooksul ja Behçeti tõve korral esimese 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil ei täheldata pärast selle aja möödumist kasulikku ravitoimet, tuleb ravi ümber otsustada. Patsiendi ravivastust tuleb regulaarselt hinnata.

Erirühmad

Eakad patsiendid

Sellel patsiendipopulatsioonil ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml minutis hinnatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) tuleb apremilasti annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas. Annuse algseks

tiitrimiseks selles rühmas on soovitatav tiitrida apremilasti annust ainult tabelis 1 esitatud hommikuse (H) raviskeemi järgi ning jätta õhtused (Õ) annused manustamata (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Apremilasti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Otezla[®] manustatakse suu kaudu. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine

Turuletulekujärgselt on teatatud raskest kõhulahtisusest, iiveldusest ja oksendamisest seoses apremilastiga. Enamik juhte tekkis esimestel ravinädalatel. Mõnel juhul patsiendid hospitaliseeriti. Patsientidel vanuses 65 aastat või vanematel võib tüsistuste risk olla suurem. Kui patsiendil tekib raske kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine, võib olla vaja lõpetada ravi apremilastiga.

Psühhiaatrilised häired

Apremilast on seotud psühhiaatriliste häirete, nt insomniaga ja depressiooni, riski tõusuga. Turuletulekujärgselt on eelneva depressioonianamneesiga või ilma selleta patsientidel täheldatud suitsidaalset mõtlemist ja käitumist, k.a. suitsiide (vt lõik 4.8). Apremilastiga ravi alustamise või jätkamise riske ja kasu tuleb hoolikalt hinnata, kui patsiendid teavitavad varasematest või olemasolevatest psühhiaatrilistest sümptomitest või kavatsuse korral alustada kaasuvat ravi teiste ravimitega, mis võivad tõenäoliselt põhjustada psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid. Patsiente ja nende hooldajaid peab juhendama, et nad teavitaksid ravimi väljakirjutanud arsti mistahes muutustest käitumises ja meeleolus ning suitsiidimõtete tekkimisest. Kui patsientidel tekivad uued psühhiaatrilised sümptomid või need süvenevad või tuvastatakse suitsiidimõtted või -katsed, on soovitatav katkestada ravi apremilastiga.

Raske neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb Otezla annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Alakaalulised patsiendid

Patsientidel, kes on ravi algul alakaalulised, tuleb kehakaalu regulaarselt jälgida. Seletamatu ja kliiniliselt olulise kehakaalu languse korral peab arst neid patsiente hindama ja kaaluma ravi katkestamist.

Laktoosisisaldus

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosigalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Manustamisel koos tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) ensüümi tugeva indutseerija rifampitsiiniga väheneb apremilasti süsteemne saadavus, mille tulemusel võib apremilasti efektiivsus väheneda. Seetõttu ei ole apremilasti samaaegne manustamine CYP3A ensüümi tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) soovitatav. Apremilasti samaaegsel manustamisel rifampitsiini korduvate annustega väheneb apremilasti kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 72% ja maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{\max}) 43%. Samaaegsel manustamisel CYP3A4 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin) väheneb apremilasti süsteemne saadavus, mille tulemusel võib kliiniline ravivastus nõrgeneda.

Kliinilistes uuringutes on apremilasti manustatud samaaegselt paiksete ravimitega (sealhulgas kortikosteroidide, kivisöetõrva šampooni ja peanahal kasutatavate salitsüülhappepreparaatidega) ning UVB-valgusraviga.

Ketokonasoolil ja apremilastil ei olnud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Apremilasti võib manustada koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga.

Apremilastil ja metotreksaadil ei olnud farmakokineetilisi koostoimeid psoriaatilise artriidiga patsientidel. Apremilasti võib manustada koos metotreksaadiga.

Apremilastil ei olnud farmakokineetilisi koostoimeid etüüülöstradioli ja norgestimaati sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega. Apremilasti võib manustada koos suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Enne ravi alustamist peab rasedus olema välistatud. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, et vältida rasestumist ravi ajal.

Rasedus

Andmeid apremilasti kasutamise kohta rasedatel on vähe.

Apremilast on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Apremilast põhjustas tiinetel hiirtel ja ahvidel embrüo ja loote kaotust ning hiirtel loote kaalu vähenemist ja luustumise hilinemist annustes, mis ületavad inimestele praegu soovitatavat suurimat annust. Kui süsteemne saadavus loomadel oli kliinilisest 1,3 korda suurem, siis neid toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

Imetamine

Apremilasti leiti lakteerivate hiirte piimast (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas apremilast või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada, mistõttu imetavad emad ei tohi apremilasti kasutada.

Fertiilsus

Fertiilsusandmed inimeste kohta puuduvad. Loomkatsetes hiirtega ei täheldatud mõju fertiilsusele isastel hiirtel kliinilisest kolm korda suurema süsteemse saadavuse korral ja emastel hiirtel kliinilisest üks kord suurema süsteemse saadavuse korral. Prekliinilised fertiilsusandmed on lõigus 5.3.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Apremilast ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Apremilasti kasutamisel psoriaatilise artriidi ja psoriaasi ravis on kõige sagedamad kõrvaltoimed seedetrakti häireid, k.a kõhulahtisus (15,7%) ja iiveldus (13,9%). Teised kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (8,4%), peavalu (7,9%) ja pingepeavalu (7,2%), millest enamik on raskusastmelt kerged või möödukad.

Behçeti tõve korral apremilastiga seotud kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kõhulahtisus (41,3%), iiveldus (19,2%), peavalu (14,4%), ülemiste hingamisteede infektsioon (11,5%), ülakõhuvalu (8,7%), oksendamine (8,7%) ja seljavalu (7,7%) ning need on enamasti kerge kuni mööduka raskusega.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed tekkisid tavaliselt esimese 2 ravinädala jooksul ja taandusid tavaliselt 4 nädala jooksul.

Aeg-ajalt täheldatakse ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.3).

Kõrvaltoimete tabel

Apremilastiga ravitavatel patsientidel täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klasside ja üldise esinemissageduse järgi. Igas organsüsteemi klassi ja esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimed määratleti apremilasti kliiniliste uuringute andmete ja turuletulekujärgsete kogemuste põhjal. Kõrvaltoimete esinemissagedused on need, millest teatati apremilasti rühmades neljas aktiivse psoriaatilise artriidi III faasi uuringus (n = 1945) või kahes psoriaasi III faasi uuringus (n = 1184) ja Behçeti tõve III faasi uuringus (n = 207) iga andmekogumi suurim sagedus on esitatud tabelis 2.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Psoriaatilise artriidi (PsA), psoriaasi (PSOR) ja Behçeti tõve kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a
	Sage	Bronhiit
		Nasofarüngiit*
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isu vähenemine*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
		Depressioon
	Aeg-ajalt	Suitsidaalne mõtlemine ja -käitumine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu* ^a
	Sage	Migreen*
		Pingepeavalu*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus*
		Iiveldus*
	Sage	Oksendamine*
		Düspepsia
		Sagedad sooletühjendused
		Valu ülakõhus*
	Gastroösofageaalne reflukshaigus	
Aeg-ajalt	Seedetrakti verejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
		Nõgestõbi
	Teadmata	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus

* Vähemalt ühel juhul oli see kõrvaltoime raske

^a Esinemissagedus on psoriaatilise artriidi ja psoriaasi korral sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Psühhiaatrilised häired

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on aeg-ajalt teatatud suitsidaalse mõtlemise ja käitumise juhtudest, turuletulekujärgselt on teatatud ka lõpule viidud suitsiidist. Patsientidele ja nende hooldajatele tuleb anda juhiseid, et ravimi väljakirjutanud arsti tuleb teavitada patsiendi mis tahes suitsiidimõtetest (vt lõik 4.4).

Kehakaalu langus

Patsiente kaaluti kliinilistes uuringutes rutiinselt. Kuni 52 nädalat apremilastiga ravitud psoriaatilise artriidi ja psoriaasiga patsientidel oli kehakaalu keskmine langus 1,99 kg. Kokku 14,3% patsientidest, keda raviti apremilastiga, oli kehakaalu langus 5%...10%, ning 5,7% patsientidest, keda raviti apremilastiga, oli kehakaalu langus rohkem kui 10%. Ühelgi neist patsientidest ei olnud kehakaalu langusel nähtavaid kliinilisi tagajärgi. Kõrvaltoimena avaldunud kehakaalu languse tõttu katkestas ravi kokku 0,1% apremilastiga ravitud patsientidest. Keskmine täheldatud kaalukaotus 52 nädala jooksul oli apremilastiga ravitud Behçeti tõvega patsientidel 0,52 kg. Kokku 11,8%-l apremilastiga ravitud patsientidest täheldati kaalukaotust vahemikus 5...10% ning 3,8%-l apremilastiga ravitud patsientidest täheldati kaalukaotust üle 10%. Ühelgi neist patsientidest ei olnud kehakaalu langusel selgeid kliinilisi tagajärgi. Keegi patsientidest ei katkestanud uuringut kehakaalu vähenemise kõrvaltoime tõttu.

Erihoiatust patsientide kohta, kes on ravi algul alakaalulised, vt lõik 4.4.

Eriühmad

Eakad patsiendid

Turuletulekujärgse kogemuse põhjal võib eakatel patsientidel vanuses ≥ 65 aastat olla suurem suurem risk kõhulahtisuse, iivelduse ja oksendamise tekkeks tüsistusena (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Apremilasti ohutust maksakahjustusega patsientidel, kellel on psoriaatiline artriit, psoriaas või Behçeti tõbi, ei hinnatud.

Neerukahjustusega patsiendid

Psoriaatilise artriidi, psoriaasi või Behçeti tõve kliinilistes uuringutes oli kerge neerukahjustusega patsientidel täheldatud ohutusprofiil võrreldav ohutusprofiiliga normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Apremilasti ohutust psoriaatilise artriidi, psoriaasi või Behçeti tõvega patsientidel, kellel oli mõõdukas või raske neerukahjustus, kliinilistes uuringutes ei hinnatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetel uuritavatel ei täheldatud annust piiravaid toksilisi toimeid apremilasti maksimaalse ööpäevase koguannusega 100 mg (manustatuna 50 mg kaks korda ööpäevas) 4,5 päeva. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida kõrvaltoimete nähte või sümptomeid patsiendil ning rakendada sobivat sümptomaatilist ravi. Üleannustamise korral soovitatakse sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA32

Toimemehhanism

Apremilast on suukaudne väikesemolekuliline fosfodiesteras-4 (PDE4) inhibiitor, mis rakusisese toime kaudu mõjutab pro- ja antiinflammatoorsete põletikumediaatorite vahelist tasakaalu. PDE4 on spetsiifiline tsüklilise adenosinmonofosfaadi (cAMP) suhtes ning dominantne fosfodiesteras põletikurakkudes. PDE4 inhibeerimisel suureneb cAMP sisaldus rakkudes, mis omakorda vähendab põletikureaktsiooni mõjutades TNF- α , IL-23, IL-17 ja teiste proinflammatoorsete tsütokiinide ekspressiooni. Samas mõjutab cAMP ka antiinflammatoorsete tsütokiinide, nt IL-10, taset. Need proinflammatoorsed ja antiinflammatoorsed mediaatorid osalevad psoriaatilise artriidi ja psoriaasi patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes psoriaatilise artriidiga patsientidega mõjutas apremilast oluliselt IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 ja TNF- α sisaldust vereplasmas, kuid ei pärssinud täielikult. Pärast 40-nädalast ravi apremilastiga vähenes IL-17 ja IL-23 tase vereplasmas ning IL-10 sisaldus tõusis. Kliinilistes uuringutes vähendas apremilast kahjustatud naha epidermise paksust, põletikurakkude infiltratsiooni ning proinflammatoorsete geenide, k.a indutseeritava lämmastikoksiidi süntaasi (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ja IL-8 seotud geenide, ekspressiooni. Apremilastiga ravitud Behçeti tõvega patsientide kliinilistes uuringutes esines suuõõne haavandite arvu järgi mõõdetud oluline positiivne seos plasma TNF-alfa sisalduse muutuse ja kliinilise efektiivsuse vahel.

Apremilasti manustamine annustes kuni 50 mg kaks korda ööpäevas ei pikendanud tervetel uuringus osalejatel QT-intervalli.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Psoriaatiline artriit

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes sarnase ülesehitusega mitmekeskses randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (uuringud PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3) aktiivse psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 hella liigest), olenemata varasemast ravist väikesemolekuliliste või bioloogiliste HMR-idega. Kokku randomiseeriti 1493 patsienti, kellele manustati platseebot või apremilasti 20 mg või 30 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu.

Neis uuringutes osalenud patsientidel oli diagnoositud aktiivset psoriaatilist artriiti vähemalt 6 kuud varem. Uuringus PALACE 3 osalemiseks oli nõutav ka vähemalt ühe tingimuste vastava psoriaatilise nahakahjustuse olemasolu (läbimõõduga vähemalt 2 cm). Apremilasti kasutati ainsa ravimina (34,8%) või koos stabiilses annuses väikesemolekuliliste HMR-idega (65,2%). Patsientidele manustati apremilasti koos ühe või mitme järgmise ravimiga: metotreksaat (MTX, ≤ 25 mg nädalas, 54,5%), sulfasalasiin (SSZ, ≤ 2 g ööpäevas, 9,0%) ja leflunomiid (LEF; ≤ 20 mg ööpäevas, 7,4%). Samaaegne ravi bioloogiliste HMR-ide, sealhulgas tuumori nekroosi faktori blokaatoritega, ei olnud lubatud. Kolme uuringusse kaasati patsiente aktiivse psoriaatilise artriidi kõikide alatüüpidega, sealhulgas sümmeetriline polüartriit (62,0%), asümmeetriline oligoartriit (26,9%), distaalsete interfalangeaalsete (DIP) liigeste artriit (6,2%), moonutatav artriit (2,7%) ja valdav spondüliit (2,1%). Kaasati ka olemasoleva entesopaatia (63%) või olemasoleva daktüliidiga (42%) patsiente. Kokku 76,4% patsientidest oli varem ravitud ainult väikesemolekuliliste HMR-idega ja 22,4% patsientidest oli varem ravitud bioloogiliste HMR-idega, sealhulgas 7,8%, kelle varasem ravi bioloogilise HMR-iga oli osutunud ebaefektiivseks. Aktiivse psoriaatilise artriidi mediaanne kestus oli 5 aastat.

Uuringuplaani põhjal loeti ravivastuseta patsientideks need, kelle valulike ja turses liigeste arv ei olnud 16. nädalaks paranenud vähemalt 20%. Platseebot saanud patsiendid, keda loeti ravivastuseta patsientideks, randomiseeriti uuesti pimemeetodil suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati apremilasti 20 mg kaks korda ööpäevas või 30 mg kaks korda ööpäevas. 24. nädalal viidi kõik ülejäänud platseebot kasutanud patsiendid üle ravile apremilastiga 20 mg või 30 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 52-nädalast ravi võisid patsiendid jätkata ravi apremilastiga annuses 20 mg või 30 mg uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 pikaajalistes avatud jätku-uuringutes, ravi kogukestusega kuni 5 aastat (260 nädalat).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati 16. nädalal ACR20 ravivastus (Ameerika Reumatoloogide Kolleegiumi kehtestatud kriteeriumite alusel arvatava haiguse raskust väljendava tulemusnäitaja paranemine 20%).

Ravi apremilastiga parandas platseeboga võrreldes oluliselt aktiivse psoriaatilise artriidi haigusnähte ja sümptomeid, hinnatuna ACR 20 ravivastuse kriteeriumite järgi 16. nädalal. Apremilastiga annuses 30 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientide osakaal, kellel 16. nädalaks saavutati ACR 20/50/70 ravivastus (uuringud PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 ning uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 koondandmed), on esitatud tabelis 3. ACR 20/50/70 ravivastused püsisid 24. nädalal.

Uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 koondandmete põhjal püsisid ACR 20/50/70 ravivastuse määrad patsientidel, kes algselt randomiseeriti saama ravi apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas, 52. nädalal (joonis 1).

Tabel 3. ACR ravivastustega patsientide osakaal uuringutes PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 ja koonduringus 16. nädalal

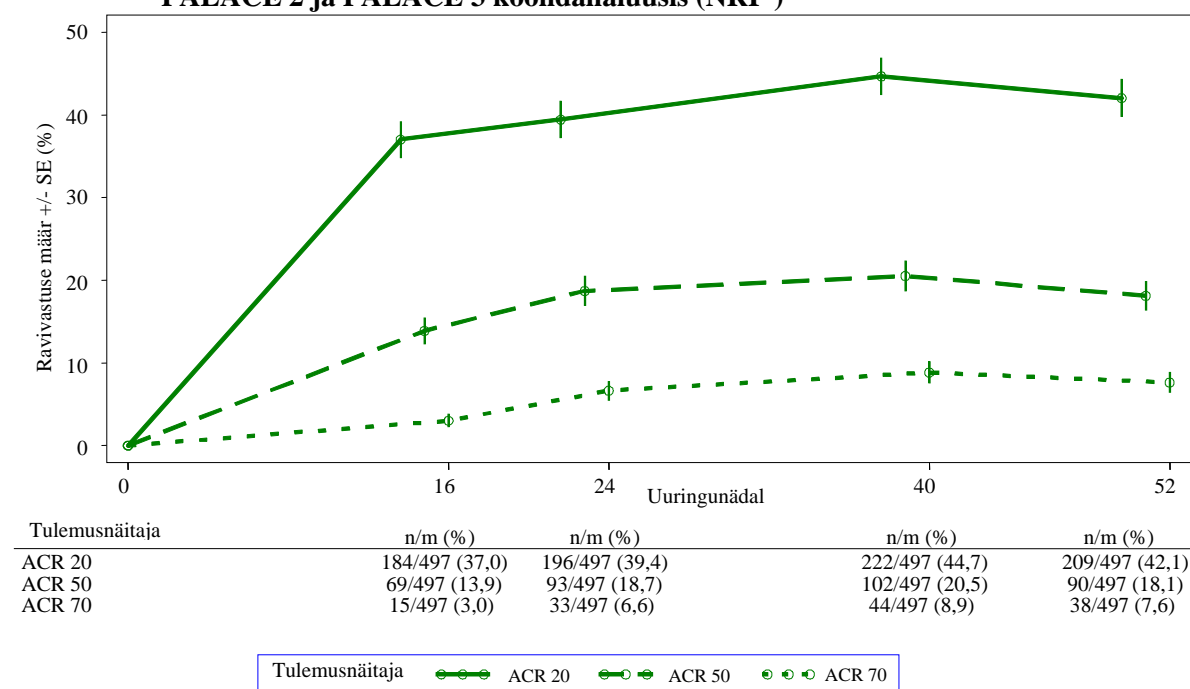
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		KOOND	
	Platseebo +/- HMR N = 168	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 168	Platseebo +/- HMR N = 159	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 162	Platseebo +/- HMR N = 169	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 167	Platseebo +/- HMR N = 496	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 497
ACR 20 ^a								
16. nädal	19,0%	38,1% **	18,9%	32,1% *	18,3%	40,7% **	18,8%	37,0% **
ACR 50								
16. nädal	6,0%	16,1% *	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9% **
ACR 70								
16. nädal	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 apremilast vs. platseebo

**p ≤ 0,001 apremilast vs. platseebo

^aN on randomiseeritud ja ravitud patsientide arv

Joonis 1. Ravivastusega ACR 20/50/70 patsientide arv 52. nädalal uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 koondanalüüsis (NRI*)



*NRI: ravivastusega patsientide osakaalu tuletamine. Ravivastusega uuritavateks loetakse need, kes katkestasid ravi enne ettenähtud aega ja need, kelle ravivastuse kindlaksmääramiseks ettenähtud ajahetkel ei olnud piisavalt andmeid.

497 patsiendist, kes randomiseeriti algselt saama ravi apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas, jätkas 52. nädalal endiselt sama ravi 375 patsienti (75%). 52. nädalal oli ACR 20/50/70 ravivastuse määr vastavalt 57%, 25% ja 11%. 497 patsiendist, kes randomiseeriti algselt saama ravi apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas, jätkas 375 patsienti (75%) pikaajalises jätku-uuringus ja 221 patsienti (59%) said 260. nädalal endiselt sama ravi. ACR ravivastused püsisid pikaajalises avatud jätku-uuringus kuni 5 aastat.

Apremilastiga ravitud rühmas täheldatud ravivastused olid samaaegselt HMR-idega, k.a MTX-iga ravitud patsientidel sarnased kaasuvat ravi mittesaanud patsientide omadega. Varem HMR-ide või bioloogiliste ravimitega ravitud patsientidel, kellele manustati apremilasti, saavutati 16. nädalaks parem ACR20 ravivastus, kui platseebot saanud patsientidel.

Erinevate aktiivse psoriaatilise artriidi alatüüpidega, sealhulgas DIP-iga patsientidel täheldati sarnaseid ACR ravivastuseid. Moonutava artriidi ja valdava spondüliidi alatüüpidega patsientide arv oli tähendusliku hinnangu andmiseks liiga väike.

Uuringutes PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 oli haiguse aktiivsust väljendava tulemusnäitaja DAS28 (DAS – *disease activity scale*) C-reaktiivse valgu (CRV) paranemine ja psoriaatilise artriidi modifitseeritud kriteeriumitele vastava ravivastuse (PsARC) saavutanud patsientide osakaal 16. nädalal apremilasti rühmades suuremad kui platseeboga (vastavad nominaalsed p-väärtused $p \leq 0,0004$; $p \leq 0,0017$). Need paranemised püsisid 24. nädalal. Patsientidel, kes jätkasid ravi apremilastiga vastavalt algele randomiseerimisele, püsisid DAS28 (CRV) skoor ja PsARC ravivastus kuni 52. nädalani.

16. ja 24. nädalal täheldati apremilastiga ravitud patsientidel psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeerse aktiivsuse parameetrite (nt turses liigeste arv, valulike/hellade liigeste arv, daktüliit ja entesiit) ja psoriaasi nahailmingute paranemist. Patsientidel, kes jätkasid ravi apremilastiga vastavalt algele randomiseerimisele, püsisid need paranemised kuni 52. nädalani.

Kliinilised ravivastused perifeerse aktiivsuse parameetrite ja psoriaasi nahailmingute paranemise kohta püsisid avatud jätku-uuringutes kuni 5 aastat samad.

Kehaline sooritusvõime ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 ning koondandmete põhjal paranes apremilastiga ravitud patsientide kehaline sooritusvõime tervisehinnangu küsimustiku puudeindeksi alusel (HAQ-DI – *health assessment questionnaire disability index*) 16. nädalaks ravieelse taseme suhtes platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral. HAQ-DI skoori paranemine püsis kuni 24. nädalani.

Patsientidel, kes randomiseeriti algselt saama ravi apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas, oli uuringutes PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 avatud faasi koondandmete analüüsi alusel 52. nädalal HAQ-DI skoori muutus ravieelsega võrreldes -0,333.

Uuringutes PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 tõendati tervisega seotud elukvaliteedi olulist paranemist apremilastiga ravitud patsientidel, võrreldes platseeboga 16. ja 24. nädalaks, mõõdetuna terviseküsimustiku lühivormi versiooni 2 (SF-36v2) kehalise sooritusvõime (PF) jaotise skoori ning kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise – väsimuse (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue*, FACIT-*fatigue*) küsimustiku skoori muutustega lähteväärtusest. Patsientidel, kes jätkasid ravi apremilastiga vastavalt algele randomiseerimisele, püsisid kehalise sooritusvõime ja FACIT-*fatigue* skoorid kuni 52. nädalani.

Kehaline sooritusvõime, mõõdetuna tervisehinnangu küsimustiku puudeindeksi (HAQ-DI) ja kehalise sooritusvõime terviseküsimustiku lühivormi versiooni 2 (SF36v2PF) alusel ning väsimuse (FACIT-*fatigue*) skoorid püsisid avatud jätku-uuringutes kuni 5 aastat samal tasemel.

Psoriaas

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati kahes mitmekeskses randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (uuringud ESTEEM 1 ja ESTEEM 2), millesse kaasati kokku 1257 patsienti, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas kehapiinna haaratusega $\geq 10\%$, psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) skoor ≥ 12 , staatiline arstlik üldhinnang (*Physician Global Assessment*, sPGA) ≥ 3 (mõõdukas või raske), ning kellele oli näidustatud valgusravi või süsteemne ravi.

Uuringuplaanid olid kuni 32. nädalani sarnased. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati 16 nädala jooksul kas apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas või platseebot (platseebokontrolli faas), ja 16. kuni 32. nädalal manustati kõikidele patsientidele apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas (säilitusfaas). Randomiseeritud ravi lõpetamise faasis (32. kuni 52. nädal) randomiseeriti patsiendid, kes olid algselt randomiseeritud apremilasti rühma ja saavutanud PASI skoori vähemalt 75% vähenemise (PASI-75), (ESTEEM 1) või PASI-skoori 50%

vähendamise (PASI-50), (ESTEEM 2), 32. nädalal uuesti kas platseeborühma või rühma, kus uuritavatele manustati apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas. Kordusrandomiseerimisel platseeborühma määratud patsiente, kellel PASI-75 ravivastus kadus (ESTEEM 1) või kelle PASI skoori paranemine 32. nädalal lähteväärtusega võrreldes langes 50% (ESTEEM 2), raviti uuesti apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas. Patsiendid, kes ei saavutanud 32. nädalaks ettenähtud PASI ravivastust või olid algselt platseeborühma randomiseeritud, jätkasid ravi apremilastiga kuni 52. nädalani. Uuringute jooksul oli kogu aeg lubatud kasutada nõrgatoimelisi paikseid kortikosteroide näol, kaenlaaukudes ja niudepiirkonnas, kivisöetõrva šampooni ja/või peanahal kasutatavaid salitsüülhappepreparaate. Lisaks sellele lubati uuritavatel, kes ei saavutanud uuringus ESTEEM 1 PASI-75 ravivastust või uuringus ESTEEM 2 PASI-50 ravivastust, kasutada alates 32. nädalast paikseid psoriaasiravimeid ja/või valgusravi lisaks ravile apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas.

Pärast 52-nädalast ravi võisid patsiendid jätkata ravi apremilastiga annuses 30 mg uuringute ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 pikaajalistes avatud jätku-uuringutes, ravi kogukestusega kuni 5 aastat (260 nädalat).

Mõlemas uuringus oli esmane tulemusnäitaja PASI-75 saavutanud patsientide osakaal 16. nädalal. Oluline teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle sPGA skoor 16. nädalal oli puhas (0) või peaaegu puhas (1).

Ravieelne keskmine PASI skoor oli 19,07 (mediaan 16,80), ravieelse sPGA skooriga 3 (möödukas) patsientide osakaal oli 70,0% ja skooriga 4 (raske) vastavalt 29,8%, ning ravieelne keskmine kehapinna haaratus oli 25,19% (mediaan 21,0%). Ligikaudu 30% kõikidest patsientidest olid saanud varem valgusravi ja 54% olid saanud varem psoriaasi tavapärasest süsteemset ja/või bioloogilist ravi (sealhulgas ebaõnnestunud ravi), kellest 37% olid varem saanud tavapärasest süsteemset ravi ja 30% bioloogilist ravi. Ligikaudu kolmandik patsientidest ei olnud varem valgusravi, tavapärasest süsteemset ravi ega bioloogilist ravi saanud. Kokku 18% patsientidest oli varasem psoriaatiline artriit.

PASI-50, -75 ja -90 ravivastuse ning sPGA skoori puhas (0) või peaaegu puhas (1) saavutanud patsientide osakaalud on esitatud allpool tabelis 4. Ravi apremilastiga parandas oluliselt möödukat kuni rasket naastulist psoriaasi, mida näitas 16. nädalal PASI-75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal platseeboga võrreldes. 16. nädalal täheldati ka sPGA, PASI-50 ja PASI-90 ravivastustega mõõdetud kliinilist paranemist. Lisaks sellele tõendati ravist apremilastiga saadavat kasu psoriaasi mitme avaldumisvormi puhul, sealhulgas kihelus, küünehaigus, peanaha haaratus ja elukvaliteedi näitajad.

Tabel 4. Kliiniline ravivastus 16. nädalal uuringutes ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 (FAS^a, LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Platseebo	30 mg kaks korda ööpäevas APR*	Platseebo	30 mg kaks korda ööpäevas APR*
Arv	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d puhas või peaaegu puhas, 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)
BSA^e muutus protsentides (%) keskmine ± standardhälve	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Kiheluse VAS^f muutus (mm), keskmine ± standardhälve	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
DLQI^g muutus, keskmine ± standardhälve	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Platseebo	30 mg kaks korda ööpäevas APR*	Platseebo	30 mg kaks korda ööpäevas APR*
SF-36 MCS^h muutus, keskmine ± standardhälve	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ apremilast vs. platseebo, välja arvatud ESTEEM 2 PASI 90 ning SF-36 MCS muutus, mille puhul vastavalt $p = 0,0042$ ja $p = 0,0078$.

^a FAS = täielik analüüsikogum

^b LOCF = viimane edasikantud väärtus

^c PASI = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeks

^d sPGA = staatiline arstlik üldhinnang

^e BSA = keha pindala

^f VAS = visuaalne analoogskaala; 0 = parim, 100 = halvim

^g DLQI = dermatoloogia elukvaliteedi indeks; 0 = parim, 30 = halvim

^h SF-36 MCS = meditsiiniliste tulemuste uuringu lühivormi 36-punktiline terviseküsimustik, vaimse komponendi kokkuvõte

Apremilasti kliinilist kasulikkust tõestati mitmes ravieelsete demograafiliste näitajate ja ravieelsete haiguse kliiniliste iseärasuste (k.a psoriaasi kestus ja varem psoriaatilist artriiti põdenud patsiendid) alusel määratletud alarühmas. Apremilasti kliinilist kasulikkust tõestati ka sõltumata varem kasutatud psoriaasiravimitest ja ravivastusest varasematele psoriaasi raviviisidele. Kõikides kehakaalu vahemikes täheldati sarnaseid ravivastuse esinemissagedusi.

Ravivastus apremilastile tekkis kiiresti, psoriaasi nähud ja sümptomid paranesid 2. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt paremini, sealhulgas PASI, ebamugavustunne/valu ja kihelus nahal. PASI ravivastused saavutati üldiselt 16. nädalaks ja püsisid kuni 32. nädalani.

Mõlema uuringu patsientidel, kes randomiseeriti 32. nädalal uuesti apremilasti rühma, püsis PASI keskmine protsentuaalne paranemine lähteväärtusest randomiseeritud ravi lõpetamise faasis stabiilne (tabel 5).

Tabel 5. Toime püsimine uuritavatel, kes randomiseeriti 0-nädalal saama ravi apremilastiga 30 mg 2 korda ööpäevas ja randomiseeriti uuesti saama ravi apremilastiga 30 mg 2 korda ööpäevas 32. kuni 52. nädalal

	Ajapunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patsiendid, kellel saavutati 32. nädalaks PASI-75	Patsiendid, kellel saavutati 32. nädalaks PASI-50
PASI muutus protsentides ravieelsega võrreldes, keskmine (%) ± standardhälve^a	16. nädal	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32. nädal	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52. nädal	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
DLQI muutus ravieelsega võrreldes, keskmine ± standardhälve^a	16. nädal	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32. nädal	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52. nädal	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Peanaha psoriaasiga uuringus osalejate osakaal, kellel PGA (ScPGA) oli 0 või 1, n/N (%)^b	16. nädal	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32. nädal	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52. nädal	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Sealhulgas uuritavad, kes 32. nädalal randomiseeriti uuesti saama ravi apremilastiga 30 mg 2 korda ööpäevas, ravieelse väärtusega ja ravijärgse väärtusega hinnatud uuringunädalal.

^b N põhineb vähemalt mõõduka peanaha psoriaasiga uuritavatel, kes randomiseeriti 32. nädalal uuesti saama ravi apremilastiga 30 mg 2 korda ööpäevas. Puuduvate andmetega uuritavad loeti olevat ravivastuseta.

Uuringus ESTEEM 1 tekkis ligikaudu 61% patsientidest, kes olid 32. nädalal uuesti randomiseeritud apremilasti rühma, 52. nädalal PASI-75 ravivastus. 11,7% patsientidest, kellel oli tekkinud vähemalt PASI-75 ravivastus ja kes 32. nädalal randomiseeritud ravi lõpetamise faasis kordusrandomiseeriti platseeborühma, oli 52. nädalal PASI-75 ravivastus. Mediaanne aeg PASI-75 ravivastuse kadumiseni platseeborühma kordusrandomiseeritud patsientidel oli 5,1 nädalat.

Uuringus ESTEEM 2 tekkis ligikaudu 80,3% patsientidest, kes olid 32. nädalal kordusrandomiseeritud apremilasti rühma, 52. nädalal PASI-50 ravivastus. 24,2% patsientidest, kellel oli tekkinud vähemalt PASI-50 ravivastus ja kes 32. nädalal kordusrandomiseeriti platseeborühma, oli 52. nädalal PASI-50 ravivastus. Mediaanne aeg 32. nädalaks saavutatud PASI paranemise 50% kadumiseni oli neil 12,4 nädalat.

Pärast randomiseeritud ravi lõpetamist 32. nädalal saavutasid ligikaudu 70% patsientidest uuringus ESTEEM 1 ja 65,6% patsientidest uuringus ESTEEM 2 pärast ravi taasalustamist apremilastiga PASI-75 ravivastuse (ESTEEM 1) või PASI-50 ravivastuse (ESTEEM 2). Uuringuplaani tõttu oli taasalustatud ravi kestus varieeruv, vahemikus 2,6 nädalast 22,1 nädalani.

Uuringus ESTEEM 1 lubati ravi algul apremilasti rühma randomiseeritud patsientidel, kes 32. nädalaks PASI-75 ravivastust ei saavutanud, kasutada 32. kuni 52. nädalal samaaegset paikset ravi ja/või UVB valgusravi. Neist patsientidest 12% saavutasid apremilastiga koos paikse ja/või valgusraviga 52. nädalaks PASI-75 ravivastuse.

Uuringutes ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 täheldati apremilasti kasutanud patsientidel 16. nädalaks küünte psoriaasi olulist paranemist (vähenemist), mõõdetuna küünte psoriaasi raskusindeksi (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) keskmise muutusega protsentides ravieelse taseme suhtes, võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt $p < 0,0001$ ja $p = 0,0052$). Pidevat ravi apremilastiga saavatel patsientidel täheldati 32. nädalal edasist paranemist.

Uuringutes ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 täheldati apremilastiga ravitud patsientidel 16. nädalaks vähemalt mõõduka raskusega (≥ 3) peanaha psoriaasi olulist paranemist, mõõdetuna patsientide osakaaluna, kellel saavutati peanaha psoriaasi arstliku üldhinnangu (*Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*, ScPGA) tulemuseks puhas (0) või minimaalne (1), võrreldes platseebot saanud patsientidega (mõlemas uuringus $p < 0,0001$). Uuritavatel, kes kordusrandomiseeriti saama ravi apremilastiga 32. kuni 52. nädalal, paranemine üldiselt püsis (tabel 5).

Uuringutes ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 saavutati apremilastiga ravitud patsientidel dermatoloogia elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) ja elukvaliteedi küsimustikuga SF-36v2MCS mõõdetud elukvaliteedi oluline paranemine, võrreldes platseebot saanud patsientidega (tabel 4). Uuritavatel, kes 32. nädalal kordusrandomiseeriti sama ravi apremilastiga, püsis DLQI paranemine kuni 52. nädalani (tabel 5). Lisaks saavutati uuringus ESTEEM 1 apremilastiga ravitud patsientidel tööpiirangute küsimustiku (*Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) indeksi oluline paranemine, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

832 patsiendist, kes randomiseeriti algselt saama ravi apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas, jätkas 443 patsienti (53%) ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 avatud jätku-uuringutes ja neist 115 patsienti (26%) said 260. nädalal endiselt sama ravi. Patsiendid, kes jätkasid ESTEEM 1 ja ESTEEM 2 avatud jätku-uuringutes ravi apremilastiga, säilitasid PASI ravivastuse, mõjutatud keha pindala, sügeluse, küünte ja elukvaliteedi paranemise kuni 5 aastaks.

Psoriaatilise artriidi ja psoriaasiga patsientide kaks korda ööpäevas 30 mg apremilastiga ravimise pikaajalist ohutust hinnati kogu ravi vältel kuni 5 aastat. Pikaajalise avatud apremilasti jätku-uuringu tulemused olid võrreldavad 52-nädalaste uuringutega.

Behçeti tõi

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus (RELIEF) täiskasvanud patsientidel, kellel olid aktiivne Behçeti tõi ja suuhaavandid. Patsientidel oli suuõõne haavandeid varem ravitud vähemalt ühe mittebioloogilise Behçeti tõe ravimiga ja nad olid süsteemse ravi kandidaadid. Samaaegne Behçeti tõe ravi ei olnud lubatud. Patsiendid vastasid rahvusvahelise uuringurühma (ISG) Behçeti tõe kriteeriumidele ja patsientidel oli anamneesis nahakahjustusi (98,6%), suguelundite haavandeid (90,3%), lihaste ja luustikuga seotud haigusnähte (72,5%), silmadega seotud haigusnähte (17,4%), kesknärvisüsteemiga (9,7%), seedetraktiga seotud haigusnähte (9,2%), epididümiiti (2,4%) ja veresoonekonnaga seotud haigusnähte (1,4%). Raske Behçeti tõvega, mida määratleti kui olulise elundi haaratusega (nt meningoentsefaliit või kopsuarteri aneurüsm) tõe, patsiendid jäeti uuringust välja.

Kokku randomiseeriti 207 Behçeti tõvega patsienti 1:1, manustades neile kas apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas (n = 104) või platseebot (n = 103) 12 nädala jooksul (platseebokontrolliga faas), ja 12. kuni 64. nädalal said kõik patsiendid apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas (aktiivne ravifaas). Patsientide vanus jäi vahemikku 19 kuni 72 aastat, keskmine vanus 40 aastat. Behçeti tõe keskmine kestus oli 6,84 aastat. Kõikidel patsientidel oli varem olnud korduvaid suuhaavandeid ning skriinimisel ja randomiseerimisel vähemalt 2 suuõõne haavandit. Keskmine suuõõne haavandite arv oli apremilasti ja platseebo rühmas vastavalt 4,2 ja 3,9.

Esmane tulemusnäitaja oli suuõõne haavandite arvu kõvera alune pindala (AUC) alates algväärtusest kuni 12. nädalani. Sekundaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid suuhaavandite teised mõõtmistulemused: suuõõne haavandi valu visuaalne analoogskaala (VAS), suuõõne haavanditeta patsientide osakaal (täielik ravivastus), aeg suuõõne haavandite tekkimiseni ja suuõõne haavandite tervenemiseni jõudnud patsientide osakaal 6. nädalaks ning patsientide arv, kes jäävad suuõõne haavanditest vabaks igal visiidil vähemalt 6 lisanädala jooksul 12-nädalase platseebokontrolliga ravifaasi ajal. Teised tulemusnäitajad olid Behçeti sündroomi aktiivsuse skoor (BSAS), Behçeti tõe praeguse aktiivsuse vorm (BDCAF), sealhulgas Behçeti tõe hetke aktiivsuse indeksi (BDCAI) skoor, patsiendi poolt tajutav haiguse aktiivsus, arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele ja elukvaliteedi küsimustik Behçeti tõe puhul (BD QoL).

Suuõõne haavandite mõõtmine

Kaks korda ööpäevas apremilasti 30 mg manustamise tulemuseks oli suuõõne haavandite oluline paranemine, nagu näitas suuhaavandite arvu AUC algväärtusest kuni 12. nädalani ($p < 0,0001$) platseeboga võrreldes.

12. nädalal täheldati ka suuõõne haavandite teiste mõõtmistulemuste olulist paranemist.

Tabel 6. Suuõõne haavandite kliiniline ravivastus 12. nädalal uuringus RELIEF (ravikavatsuslik populatsioon)

Tulemusnäitaja^a	Platseebo N = 103	Apremilast 30 mg kaks korda ööpäevas N = 104
Suuõõne haavandite arvu AUC ^b algväärtusest 12. nädalani (MI)	Vähimruutude keskmine 222,14	Vähimruutude keskmine 129,54
VAS ^c abil mõõdetud suuõõne haavandite valu algtasemest 12. nädalal (MMRM)	Vähimruutude keskmine -18,7	Vähimruutude keskmine -42,7
Uuringus osalejate osakaal, kes saavutavad suuõõne haavandite paranemise (ilma suuõõne haavanditeta) 6. nädalaks ja kes jäävad suuõõne haavandite vabaks 12-nädalase platseebokontrolliga ravifaasi ajal igal visiidil veel vähemalt 6 nädala jooksul	4,9%	29,8%
Mediaanaeg (nädalates) suuõõne haavandi paranemiseni platseebokontrolliga ravifaasis	8,1 nädalat	2,1 nädalat
12. nädalal täieliku suuõõne haavandite ravivastusega uuringus osalejate osakaal (NRI)	22,3%	52,9%
Osalise suuõõne haavandite ravivastusega uuringus osalejate osakaal ^d 12. nädalal (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = ravikavatsuslik; LS = vähimruudud; MI = mitmene imputeerimine; MMRM = korduvate mõõtmiste segaeftide mudel; NRI = ravivastusega uuringus osalejate imputeerimine; BID = kaks korda ööpäevas.

^a p-väärtus < 0,0001 kogu apremilasti ja platseebo puhul.

^b AUC = kõveraalline pindala.

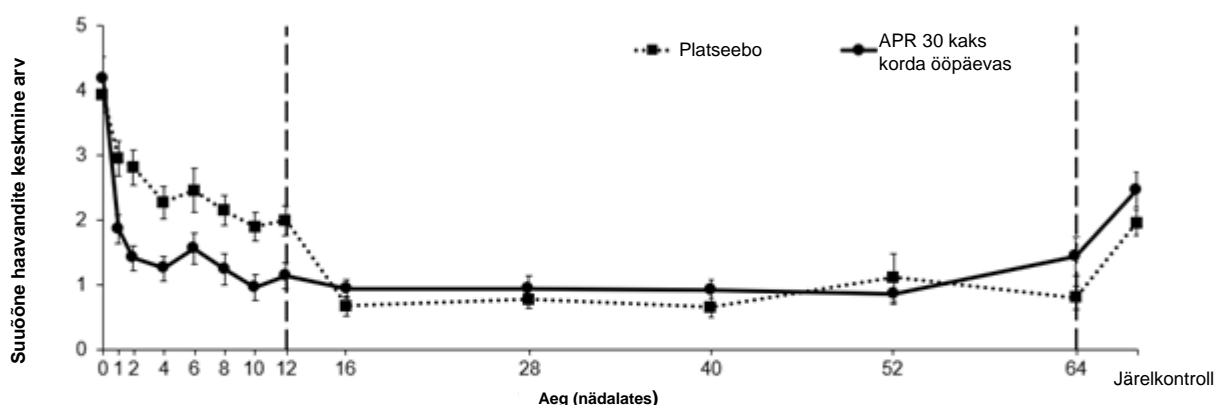
^c VAS = visuaalne analoogskaala; 0 = valu puudub, 100 = tugevaim võimalik valu.

^d Osaline suuõõne haavandite ravivastus = suuõõne haavandite arv vähenenud \geq 50% pärast algväärtust (uurimuslik analüüs); nominaalne p-väärtus – < 0,0001.

104 patsiendist, kes algselt randomiseeriti rühma, kellele manustati apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas, jätkas ravi 64. ravinädalal ravi 75 patsienti (ligikaudu 72%). Suuõõne haavandite keskmise arvu ja suuõõne haavandite valu olulist vähenemist täheldati apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas manustavas ravirühmas võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 12. nädalani suuõõne haavandite arvu ($p \leq 0,0015$) ja suuõõne haavandite valu puhul ($p \leq 0,0035$). Patsientidel, kes said pidevat ravi apremilastiga ja jäid edasi uuringusse, püsis suuõõne haavandite paranemine ja suuõõne haavandite valu vähenemine 64. nädalal (joonised 2 ja 3).

Uuringusse edasi jäänud apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas saavatel algselt randomiseeritud patsientidel püsis suuõõne haavandite täieliku ja osalise ravivastusega patsientide osakaal 64. nädalal (vastavalt 53,3% ja 76,0%).

Joonis 2. Suuõõne haavandite keskmine arv ajapunktides kuni 64. nädalani (ravikavatsuslik populatsioon; vaadeldud andmed)



Nädalad	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Järeldkontroll
Placebo, n (keskmine)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,2)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 kaks korda ööpäevas n (keskmine)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

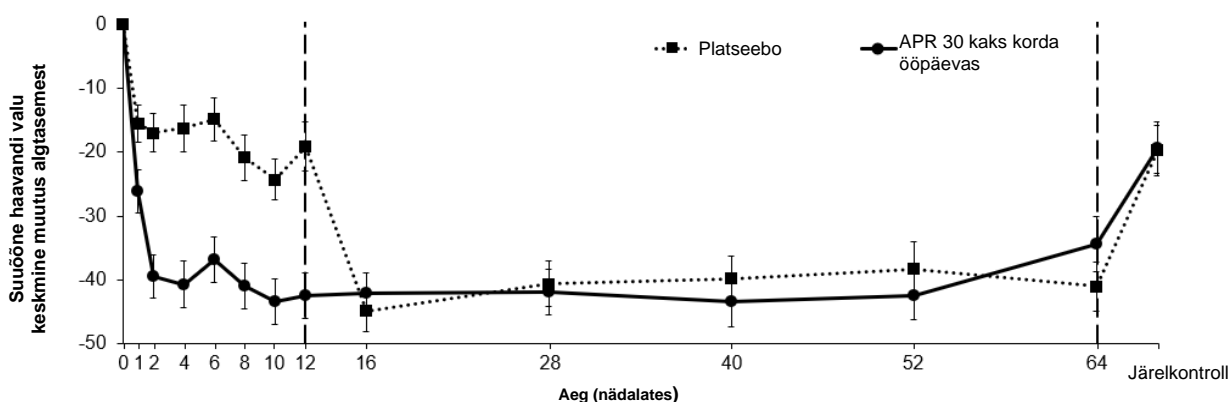
ITT = ravikavatsuslik; DAO = vaadeldud andmed.

APR 30 BID = apremilast 30 mg kaks korda ööpäevas.

Märkus. Placebo või APR 30 mg kaks korda ööpäevas näitab ravirühma, kuhu patsiendid randomiseeriti. Placeborühma patsiendid viidi üle APR 30-le kaks korda ööpäevas 12. nädalal.

Järeldkontrolli kestus oli 4 nädalat pärast seda, kui patsiendid olid lõpetanud 64. nädala, või 4 nädalat pärast seda, kui patsiendid katkestasid ravi enne 64. nädalat.

Joonis 3. Suuõõne haavandi valu keskmine muutus algtasemest visuaalsel analoogskaalal ajapunktide kaupa 64. nädala jooksul (ravikavatsuslik populatsioon; vaadeldud andmed)



Nädalad	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Järeldkontroll
Placebo, n (keskmine)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 kaks korda ööpäevas n (keskmine)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 BID = apremilast kaks korda ööpäevas; ITT = ravikavatsuslik; DAO = vaadeldud andmed

Märkus. Placebo või APR 30 mg kaks korda ööpäevas näitab ravirühma, kuhu patsiendid randomiseeriti. Placeborühma patsiendid hakkasid saama ravi APR 30-ga kaks korda ööpäevas 12. nädalal.

Järeldkontrolli kestus oli 4 nädalat pärast seda, kui patsiendid olid lõpetanud 64. nädala, või 4 nädalat pärast seda, kui patsiendid katkestasid ravi enne 64. nädalat.

Behçeti tõve üldise aktiivsuse vähenemine

Kaks korda ööpäevas manustatav apremilast 30 mg põhjustas platseeboga võrreldes haiguse üldise aktiivsuse olulist vähenemist, mida näitas BSAS-i ($p < 0,0001$) ja BDCAF-i (BDCAI, patsiendi poolt

tajutav haiguse aktiivsus, ja arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele; p-väärtused $\leq 0,0335$ kõigi kolme komponendi puhul) keskmine muutus algtaasemest 12. nädalal.

Algselt uuringusse jäänud apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas saavate patsientide rühma randomiseeritud patsientidel püsis 64. nädalal nii BSAS-i kui ka BDCAF-i näitajate paranemine (keskmine muutus algväärtusest).

Elukvaliteedi paranemine

Kaks korda ööpäevas manustatud apremilast 30 mg parandas platseeboga võrreldes 12. nädalal märkimisväärselt elukvaliteeti (QoL), nagu näitas Behçeti tõve QoL küsimustik ($p = 0,0003$).

Algselt uuringus apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas saanud randomiseeritud patsientidel püsis Behçeti tõve QoL paranemine 64. nädalal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Apremilast imendub hästi; absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 73%, maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vereplasmas tekib mediaanse ajaga (t_{max}) ligikaudu 2,5 tundi. Apremilasti farmakokineetika on lineaarne, süsteemne saadavus suureneb proportsionaalselt annusega annusvahemikus 10 kuni 100 mg ööpäevas. Apremilasti manustamisel üks kord ööpäevas on akumulatsioon minimaalne ning manustamisel kaks korda ööpäevas on tervetel uuritavatel ligikaudu 53% ja psoriaasiga patsientidel 68%. Toiduga koosmanustamine ei mõjuta biosaadavust, mistõttu apremilasti võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Apremilast seondub inimese vereplasma valkudega ligikaudu 68%. Keskmine jaotusruumala (Vd) on 87 l, mis viitab ekstravaskulaarsele jaotumisele.

Biotransformatsioon

Apremilast metaboliseerub ulatuslikult nii CYP-vahendatud kui ka mitte-CYP vahendatud radade, sealhulgas oksüdatsiooni, hüdrolyüüsi ja konjugatsiooni teel, mis näitab, et ühe eliminatsioonitee pärssimine ei tekita tõenäoliselt märgatavat ravimite koostoimet. Apremilasti oksüdatiivset metabolismi vahendab eelkõige CYP3A4 ning CYP1A2 ja CYP2A6 osalus on väiksem. Apremilast on pärast suukaudset manustamist põhiline vereringes sisalduv komponent. Apremilast metaboliseerub ulatuslikult; uriiniga eritub ainult 3% ja väljaheitega vastavalt 7% manustatud lähteühendist. Peamine vereringes sisalduv inaktiivne metaboliit on apremilasti *O*-demetüülitud glükuroniidkonjugaat (M12). Apremilast on CYP3A4 substraat, mistõttu samaaegsel manustamisel CYP3A4 tugeva indutseerija, rifampitsiiniga, apremilasti süsteemne saadavus väheneb.

In vitro ei ole apremilast tsütokroom P450 ensüümide inhibiitor ega indutseerija. Seega apremilasti manustamine samaaegselt CYP ensüümide substraatidega tõenäoliselt ei mõjuta CYP-ensüümide vahendusel metaboliseeritavate toimeainete kliirensit ega süsteemset saadavust.

In vitro on apremilast P-glükoproteiini substraat ja nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 50 \mu M$), kuid kliiniliselt olulisi P-gp poolt vahendatud ravimite koostoimeid eeldatavasti ei teki.

In vitro puudub apremilastil toime või on vähene inhibeeriv toime ($IC_{50} > 10 \mu M$) orgaaniliste anioonide transporteritele (OAT)1 ja OAT3, orgaaniliste katioonide transporterile (OCT)2, orgaanilisi anioone transportivatele polüpeptiididele (OATP)1B1 ja OATP1B3 või rinnavähi resistentsusvalgule (BCRP) ning see ei ole nende transporterite substraat. Seega on apremilasti manustamisel koos ravimitega, mis on nende transporterite substraadid või inhibiitorid, kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete tekkimine ebatõenäoline.

Eritumine

Apremilasti keskmine plasmakliirens tervetel uuritavatel on ligikaudu 10 l tunnis ning eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 9 tundi. Pärast radiomärgistatud apremilasti suukaudset manustamist väljub vastavalt ligikaudu 58% radioaktiivsusest uriiniga ja 39% väljaheitega ning manustatud radioaktiivsest annusest eritub apremilastina uriiniga ligikaudu 3% ja väljaheitega vastavalt 7%.

Eakad patsiendid

Apremilasti uuriti noortel ja eakatel tervetel uuritavatel. Eakatel uuritavatel (vanuses 65 kuni 85 aastat) on apremilasti AUC ligikaudu 13% suurem ja C_{max} ligikaudu 6% suurem kui noortel uuritavatel (vanuses 18 kuni 55 aastat). Üle 75 aasta vanuste isikute kohta on vähe kliiniliste uuringute farmakokineetilisi andmeid. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Apremilasti farmakokineetika kerge või mõõduka neerukahjustusega uuritavatel ja sarnaste andmetega tervetel uuritavatel (mõlemad $N = 8$) oluliselt ei erinenud. Tulemuste kohaselt ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR vähem kui 30 ml/min/1,73 m² või kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb apremilasti annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega 8 uuritaval, kellele manustati apremilasti ühekordne annus 30 mg, suurenesid apremilasti AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 89% ja 42%.

Maksakahjustus

Mõõdukas või raske maksakahjustus ei mõjuta apremilasti ja selle põhilise metaboliidi M12 farmakokineetikat. Seetõttu ei ole annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Immunotoksilisuse, dermaalse ärritava toime või potentsiaalse fototoksilisuse kohta tõendid puuduvad.

Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

Hiirtel tehtud isasloomade fertiilsuse uuringutes ei mõjutanud apremilast suukaudsetes annustes 1, 10, 25 ja 50 mg/kg ööpäevas isasloomade fertiilsust; isasloomade fertiilsusele täheldatud kõrvaltoimeteta tase (NOAEL) oli suurem kui 50 mg/kg ööpäevas (3-kordne kliiniline süsteemne saadavus).

Hiirtel tehtud emasloomade kombineeritud fertiilsuse ja embrüo-loote arengutoksilisuse uuringutes täheldati suukaudsete annustega 10, 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas innatsükliite ja paaritumiseni kuluva aja pikenemist annuses 20 mg/kg ööpäevas ja rohkem; samas ei mõjutanud see hiirte paaritumise ja tiinestumise sagedusi. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase (NOEL) emasloomade fertiilsusele oli 10 mg/kg ööpäevas (1,0-kordne kliiniline süsteemne saadavus).

Embrüo ja loote areng

Hiirtel tehtud emasloomade kombineeritud fertiilsuse ja embrüo-loote arengutoksilisuse uuringutes emaste hiirtega täheldati suukaudsete annustega 10, 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas emasloomade südame kaalu absoluutset ja/või suhtelist suurenemist annuste korral 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas. Annuste korral 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas täheldati varaste resorptsioonide arvu kasvu ja luustunud põiapärade arvu vähenemist. Annuste korral 40 ja 80 mg/kg ööpäevas täheldati loote kaalu vähenemist ja kuklapealse koljuluu hilinenud luustumist. Emasloomadele ja arengule täheldatud kõrvaltoimeteta tase (NOEL) oli hiirtel 10 mg/kg päevas (1,3-kordne kliiniline süsteemne saadavus).

Embrüo ja loote arengutoksilisuse loomkatses ahvidega suurenes suukaudsete annuste 20, 50, 200 ja 1000 mg/kg ööpäevas manustamisel tõusis tiinuse sünnieelse katkemise sagedus korrelatsioonis annuse suurenemisega alates annusest 50 mg/kg ööpäevas; annuse korral 20 mg/kg ööpäevas (1,4-kordne kliiniline süsteemne saadavus) uuritava ravimiga seotud tiinuse katkemist ei täheldatud.

Sünnieelne ja -järgne areng

Sünnieelse ja -järgse arengu loomkatses manustati tiinetele emastele hiirtele apremilasti suukaudselt annustes 10, 80 ja 300 mg/kg ööpäevas alates 6. tiinusepäevast kuni 20. laktatsioonipäevani. Emaslooma kehamassi ja kaaluübe vähenemist ja üht surmajuhtumit seoses poegimisraskustega täheldati annusega 300 mg/kg ööpäevas. Annustega 80 ja 300 mg/kg ööpäevas täheldati kummalgi juhul ühel emasloomal avalduva toksilisuse füüsilisi tunnuseid seoses poegimisega. Annustega ≥ 80 mg/kg ööpäevas ($\geq 4,0$ -kordne kliiniline süsteemne saadavus) täheldati järglaste sagedamat suremust sünni ajal ja järel ning nende kehamassi vähenemist esimesel laktatsiooninädalal. Apremilastiga seotud toimeid tiinuse kestusele, tiinete hiirte arvule tiinuse lõpuks, poegivate hiirte arvule ega toimeid järglaste arengule pärast 7. sünnijärgset päeva ei täheldatud. Esimesel sünnijärgsel nädalal täheldatud toimed järglaste arengule olid ilmselt põhjustatud järglastel avalduva apremilastiga seotud toksilisusega (järglaste kehamassi ja elujõulisuse vähenemine) ja/või emapoolse hoolitsuse puudumisega (piima sagedam puudumine järglaste maos). Kõiki toimeid arengule täheldati sünnijärgse perioodi esimesel nädalal; muul võõrutuseelsel ja -järgsel perioodil, sealhulgas soolise küpsemise, käitumise, paaritumise, fertiilsuse ja emaka parameetrites apremilastiga seotud toimeid ei esinenud. Emasloomadele avalduva toksilisuse ja F1 põlvkonna osas oli täheldatud kõrvaltoimeteta tase (NOEL) hiirtel 10 mg/kg ööpäevas (1,3-kordne kliiniline AUC).

Kantserogeensuse uuringud

Kantserogeensuse loomkatsetes hiirte ja rottidega ei leitud tõendeid apremilasti kantserogeensuse kohta.

Genotoksilisuse uuringud

Apremilast ei ole genotoksiline. Apremilast ei põhjustanud mutatsioone Ames testis ega kromosoomide aberratsioone inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris metaboolse aktiveerimisega või ilma. Apremilast ei olnud klastogeenne *in vivo* hiirte mikrotoomade analüüsis annustes kuni 2000 mg/kg ööpäevas.

Muud uuringud

Immunotoksilisuse, dermaalse ärritava toime või potentsiaalse fototoksilisuse kohta tõendid puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

tselluloos, mikrokristalliline
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Polü (viniüülalkohol)
titaandioksiid (E171)
makrogool (3350)
talk
punane raudoksiid (E172)

20 mg tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi (E172).

30 mg tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid (ravi alustamise pakend)

PVC-/alumiiniumfooliumist blistrid, milles on 27 õhukese polümeerikattega tabletti (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC-/alumiiniumfooliumist blistrid, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti, pakendis 56 tabletti ja 168 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid ravi alustamise pakend

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/14/981/002 – pakendis on 56 tabletti

EU/1/14/981/003 – pakendis on 168 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. jaanuar 2015.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. august 2019.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistertasku 2-nädalase ravi alustamise pakendiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilast

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg, 20 mg või 30 mg apremilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
Pakend ravi alustamiseks

Iga pakend 27 õhukese polümeerikattega tabletiga 2-nädalaseks raviskeemiks sisaldab:
4 õhukese polümeerikattega tabletti 10 mg
4 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg
19 õhukese polümeerikattega tabletti 30 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. nädal

2. nädal

1. päev – 7. päev

8. päev – 14. päev

Päikese sümbol hommikuse annuse jaoks

Kuu sümbol õhtuse annuse jaoks

Õöpäevast annust vt blistertaskult

Lisatakse QR kood

www.otezla-eu-pil.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/981/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister (Need andmed trükitakse otse blistertaskule, milles on märgistamata blister).

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 10 mg tabletid

Otezla 20 mg tabletid

Otezla 30 mg tabletid

apremilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilast

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Lisatakse QR kood
www.otezla-eu-pil.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/981/002 – 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/981/003 – 168 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Otezla 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 30 mg tabletid
apremilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

apremilast

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Otezla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otezla võtmist
3. Kuidas Otezla't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otezla't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otezla ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otezla

Otezla sisaldab toimeainena apremilasti. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse fosfodiesteraas-4 inhibiitoriteks, mis aitavad vähendada põletikku.

Milleks Otezla't kasutatakse

Otezla't kasutatakse järgmiste haiguste ravimiseks täiskasvanutel:

- **Aktiivne psoriaatiline artriit** – kui te ei saa kasutada muud tüüpi ravimeid, mida nimetatakse haigust moduleerivateks antireumaatilisteks ravimiteks (HMR), või kui olete mõnda nimetatud ravimitest proovinud, kuid see ei toiminud.
- **Mõõdukas kuni raske krooniline naastuline psoriaas** – kui te ei saa kasutada mõnda järgmistest raviviisidest või kui olete üht neist raviviisidest kasutanud ja see ei toiminud:
 - valgusravi – ravi, mille puhul teatavaid nahapiirkondi hoitakse ultravioletvalguse käes,
 - süsteemne ravi – kogu keha ja mitte ainult üht paikset piirkonda mõjutav ravi, näiteks ravi tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleniga.
- **Behçeti tõbi** – suuõõne haavandite raviks, mis on selle haiguse korral sage probleem.

Mis on psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb põletikuline nahahaigus psoriaas.

Mis on naastuline psoriaas

Psoriaas on põletikuline nahahaigus, mis võib põhjustada punetavate, ketendavate, paksenenud, kihelevate, valulike laikude tekkimist nahal ja kahjustada ka teie peanaha ja küüsi.

Mis on Behçeti tõbi

Behçeti tõbi on haruldane põletikuline haigus, mis mõjutab paljusid kehaosi. Kõige sagedam probleem on suuõõne haavandid.

Kuidas Otezla toimib

Psoriaatiline artriit, psoriaas ja Behçeti tõbi on tavaliselt eluaegsed haigused ja neid ei ole võimalik välja ravida. Otezla vähendab kehas leiduva põletikuprotsessis osaleva ensüümi, fosfodiesteraas-4, aktiivsust. Vähendades selle ensüümi aktiivsust, võib Otezla aidata vähendada psoriaatilise artriidi, psoriaasi ja Behçeti tõvega kaasnevat põletikku ja selle kaudu vähendada nende haiguste ilminguid ja sümptomeid.

Psoriaatilise artriidi korral leevendab Otezla liigeste turset ja valulikkust ja võib parandada teie üldist kehalist sooritusvõimet.

Psoriaasi korral vähendab Otezla psoriaatilisi nahanaaste ja haiguse muid ilminguid ja sümptomeid.

Behçeti tõve korral vähendab ravi Otezlagi suuõõne haavandeid ja võib need täielikult välja ravida. Samuti võib see vähendada haavanditega kaasnevat valu.

Otezla parandab psoriaasi, psoriaatilise artriidi või Behçeti tõvega patsientide elukvaliteeti. See tähendab, et teie haigus peaks mõjutama endisest vähem teie igapäevategevusi, suhteid ja muid tegureid.

2. Mida on vaja teada enne Otezla võtmist

Otezla't ei tohi võtta

- kui olete apremilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või arvate end olevat rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otezla võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Depressioon ja enesetapumõtted

Enne Otezla kasutamise alustamist rääkige oma arstile, kui teil on depressioon, mis süveneb enesetapumõtete tekkimiseni.

Teie või teie hooldaja peaksite kohe arstile rääkima ka kõigest käitumise või meeleolu muutustest, depressioonitunnetest ja enesetapumõtetest, mis võivad tekkida pärast Otezla võtmist.

Rasked neeruprobleemid

Raskete neeruprobleemide korral on teie annus erinev – vt lõik 3.

Kui olete alakaaluline

Rääkige Otezla võtmise ajal oma arstiga, kui teil esineb iseeneslik kaalukaotus.

Sooleprobleemid

Öelge oma arstile, kui teil tekib raske kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine.

Lapsed ja noorukid

Otezla kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud, seetõttu ei soovitata seda lastele ja noorukitele vanuses kuni 17 aastat.

Muud ravimid ja Otezla

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita ostetud ja taimseid ravimeid. See on vajalik, sest Otezla võib mõjutada teatavate teiste ravimite toimet. Teatavad teised ravimid võivad mõjutada ka Otezla toimet.

Eelkõige öelge oma arstile või apteekrile enne Otezla võtmist, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

- rifampitsiin – tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum;
- fenütoiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin – krampihoogude või epilepsia ravimid;
- naistepuna – taimne ravim kerge ärevuse ja depressiooni raviks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Otezla toimete kohta raseduse ajal on vähe andmeid. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi rasestuda ja peate ravi ajal Otezla'ga kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima. Te ei tohi Otezla't kasutada, kui te imetate.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Otezla'l ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otezla sisaldab laktoosi

Otezla sisaldab laktoosi (suhkru liik). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Otezla't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Otezla võtmist alustades saate ravi alustamise pakendi, mis sisaldab kõiki allpool tabelis loetletud annuseid.
- Ravi alustamise pakendil on selge märgistus, et võtaksite kindlasti õigel ajal õige tableti.
- Teie ravi algab väiksema annusega ja seda suurendatakse järk-järgult ravi esimese 6 päeva jooksul.
- Ravi alustamise pakend sisaldab ka piisavalt tablette raviks soovitatavas annuses veel 8 päeva jooksul (7.–14. päev).
- Otezla soovitatav annus pärast tiitrimisfaasi lõppu on 30 mg kaks korda ööpäevas – üks 30 mg annus hommikul ja üks 30 mg annus õhtul, ligikaudu 12-tunnise vahega, koos toiduga või ilma.
- Seega on ööpäevane annus kokku 60 mg. Selle soovitatava annuseni jõuate 6. päeva lõpuks.
- Pärast soovitatava annuseni jõudmist on teile väljakirjutatud pakendites ainult 30 mg tugevusega tabletid. See annuse järkjärgulise suurendamise etapp tuleb läbida ainult üks kord, ja ravi uuesti alustamisel enam mitte.

Päev	Hommikune annus	Õhtune annus	Päevaannus kokku
1. päev	10 mg (roosa)	Ärge võtke annust	10 mg
2. päev	10 mg (roosa)	10 mg (roosa)	20 mg
3. päev	10 mg (roosa)	20 mg (pruun)	30 mg
4. päev	20 mg (pruun)	20 mg (pruun)	40 mg
5. päev	20 mg (pruun)	30 mg (beež)	50 mg
Alates 6. päevast	30 mg (beež)	30 mg (beež)	60 mg

Raske neeruhaigusega patsiendid

Kui teil on raske neeruhaigus, on Otezla soovitatav annus 30 mg **üks kord ööpäevas (hommikune annus)**. Teie arst räägib teile ravi alustamisel Otezla'ga, kuidas teie annust suurendada.

Kuidas ja millal Otezla't võtta

- Otezla on suukaudseks kasutamiseks.
- Neelake tabletid tervelt alla, eelistatavalt veega.
- Tablette võite võtta koos toiduga või ilma.
- Võtke Otezla't iga päev ligikaudu samal ajal, üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul.

Kui teie seisund ei ole pärast 6 kuud kestnud ravi paranenud, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Otezla't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Otezla't rohkem kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend ja see infoleht kaasa.

Kui te unustate Otezla't võtta

- Kui olete Otezla annuse vahele jätnud, võtke see kohe, kui teile meenub. Kui on aga juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, ärge vahelejäänud annust võtke. Järgmine annus võtke tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Otezla võtmise

- Peate jätkama Otezla võtmist, kuni arst annab teile juhise see lõpetada.
- Ärge lõpetage Otezla kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed – depressioon ja enesetapumõtted

Rääkige oma arstile kohe käitumise või meeleolu muutustest, depressioonist, enesetapumõtetest või suitsidaalsest käitumisest (seda esineb aeg-ajalt).

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- iiveldus

- peavalu
- ülemiste hingamisteede infektsioonid, näiteks külmetus, vesine eritis ninast, ninakõrvalurgete infektsioon

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- köha
- seljavalu
- oksendamine
- väsimustunne
- kõhuvalu
- isutus
- sagedad sooletühjendused
- unehäired (unetus)
- seedehäire või kõrvetised
- kopsutorude põletik ja turse (bronhiit)
- nohu (nasofariingiiit)
- depressioon
- migreen
- pingepeavalu

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- lööve
- nõgestõbi (urtikaaria)
- kaalulangus
- allergiline reaktsioon
- soole- või maoverejooks
- enesetapumõtted või -käitumine

Teadmata kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- raske allergiline reaktsioon (võib hõlmata näo, huulte, suu, keele või kõri turset, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust)

Kui olete 65-aastane või vanem, võib teil raske kõhulahtisuse, iivelduse ja oksendamise tekkerisk olla suurem. Kui teie sooleprobleemid süvenevad, peate rääkima oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Otezla't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või blistertaskul või karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate ravimi pakendil kahjustusi või loata avamise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Otezla sisaldab

Toimeaine on apremilast.

- Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg apremilasti.
- Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg apremilasti.
- Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

Tabletituumas teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat.

- Õhuke polümeerikate sisaldab polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli (3350), talki, punast raudoksiidi (E172).
- 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kollast raudoksiidi (E172).
- 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kollast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Otezla välja näeb ja pakendi sisu

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on roosa rombikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on graveering „APR“ ja teisel küljel „10“.

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tablett on pruun rombikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on graveering „APR“ ja teisel küljel „20“.

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tablett on beež rombikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on graveering „APR“ ja teisel küljel „30“.

Pakendi suurused

- Pakend ravi alustamiseks on kokkuvolditav tasku, mis sisaldab 27 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 x 10 mg tabletti, 4 x 20 mg tabletti ja 19 x 30 mg tabletti.
- Ühe kuu standardpakend sisaldab 56 x 30 mg õhukese polümeerikattega tabletti.
- Kolme kuu standardpakend sisaldab 168 x 30 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Üksikasjalik ja kaasajastatud teave selle ravimi kohta on saadaval, kui skannite välispakendil oleva QR-koodi nutitelefoni. Sama teave on saadaval ka veebisaidil: www.otezla-eu-pil.com.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.