

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Otezla 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Otezla 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Otezla 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg apremilastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 57 mg laktoosia.

Otezla 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg apremilastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 114 mg laktoosia.

Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg apremilastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 171 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Otezla 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Vaaleanpunainen, vinoneliön muotoinen 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 8 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”APR” ja vastakkaiselle puolelle ”10”.

Otezla 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Ruskea, vinoneliön muotoinen 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 10 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”APR” ja vastakkaiselle puolelle ”20”.

Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Beige, vinoneliön muotoinen 30 mg:n kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 12 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”APR” ja vastakkaiselle puolelle ”30”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Psoriaasiartriitti

Otezla yksinään tai yhdistelmänä tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD-lääkkeiden) kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden aktiivisen psoriaasiartriitin (PsA:n) hoitoon, jos vaste aiempaan DMARD-hoitoon ei ole ollut riittävä tai jos potilas ei ole sietänyt aiempaa DMARD-hoitoa (ks. kohta 5.1).

Psoriaasi

Otezla on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta muihin systeemisiin hoitoihin, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleenin ja ultravioletti-A-säteilyn yhdistelmä (PUVA), tai joille nämä hoidot ovat vasta-aiheisia, tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja.

Behçetin tauti

Otezla on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on Behçetin tautiin (BD) liittyviä suun haavaumia ja jotka soveltuvat systeemiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Otezla-hoidon saa aloittaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta psoriaasin, psoriaasiartriitin tai Behçetin taudin diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Suosittelava apremilastiannos on 30 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein (aamulla ja illalla) ilman ruokaan liittyviä rajoituksia. Annos pitää hoidon alussa titrata seuraavan taulukon 1 mukaisesti. Annosta ei tarvitse ensimmäisen titrauksen jälkeen titrata uudelleen.

Taulukko 1. Annostitrausaikataulu

1. päivä	2. päivä		3. päivä		4. päivä		5. päivä		6. päivä ja sen jälkeen	
Aamu	Aamu	Ilta	Aamu	Ilta	Aamu	Ilta	Aamu	Ilta	Aamu	Ilta
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, annos pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vain vähän aikaa, unohtunutta annosta ei oteta ja seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan.

Pivotaalitutkimuksissa suurimman paranemisen todettiin tapahtuvan 24 ensimmäisen hoitoviikon aikana psoriaasiartriitin ja psoriaasin kohdalla ja 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana Behçetin taudin kohdalla. Jos hoidosta ei ole tämän ajanjakson jälkeen havaittu hyötyä, hoidon lopettamista pitää harkita. Potilaan hoitovastetta pitää arvioida säännöllisesti.

Erityispotilasryhmät

Ikäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tässä potilasryhmässä tarpeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min

Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna) apremilastiannos pitää pienentää 30 mg:aan kerran vuorokaudessa. Apremilastiannoksen alkuvaiheen titrauksessa suositellaan tässä potilasryhmässä noudattamaan vain taulukossa 1 esitettyä aamuaikataulua ja ilta-annokset jätetään ottamatta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Apremilastin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Kalvopäällysteiset tabletit pitää niellä kokonaisina, ja ne voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ripuli, pahoinvointi ja oksentelu

Apremilastin käytön yhteydessä on valmisteen myyntiintulon jälkeen raportoitu vaikeaa ripulia, pahoinvointia ja oksentelua. Useimmat tapahtumat ilmaantuivat ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Joissakin tapauksissa potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa. Komplikaatioiden riski voi olla suurempi 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Jos potilaalle kehittyy vaikea ripuli, pahoinvointia tai oksentelua, apremilastihoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

Psyykkiset häiriöt

Apremilasti on yhdistetty psyykkisten häiriöiden, kuten unettomuuden ja masennuksen, lisääntyneeseen riskiin. Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäymistä, mukaan lukien itsemurhia, on havaittu sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta, että potilailla, joilla sitä ei ole ollut (ks. kohta 4.8). Apremilastihoidon aloittamisen tai jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti, jos potilaat raportoivat aiemmista tai nykyisistä psyykkisistä oireista tai jos aiotaan antaa samanaikaista hoitoa toisella lääkevalmisteella, joka todennäköisesti aiheuttaa psyykkisiä tapahtumia. Potilaita ja hoitajia on neuvottava ilmoittamaan lääkkeen määrääjälle mahdollisista muutoksista käyttäytymisessä tai mielialassa tai mahdollisista itsemurha-ajatuksista. Jos potilailla on uusia tai pahenevia psyykkisiä oireita tai itsemurha-ajatuksia tai havaitaan itsemurhayritys, apremilastihoidon lopettaminen on suositeltavaa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Otezla-annos pitää pienentää 30 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Alipainoiset potilaat

Jos potilas on alipainoinen hoitoa aloitettaessa, hänen painoaan pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos potilaan paino laskee selittämättömästi ja kliinisesti merkittävästi, lääkärin pitää tutkia potilas ja hoidon lopettamista pitää harkita.

Laktoosipitoisuus

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymien voimakkaan indusoijan rifampisiinin samanaikainen antaminen vähensi systeemistä altistusta apremilastille, mikä saattaa johtaa apremilastin tehon häviämiseen. Voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusoijien (kuten rifampisiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman) käyttöä samanaikaisesti apremilastin kanssa ei siksi suositella. Apremilastin antaminen samanaikaisesti useiden rifampisiiniannosten kanssa pienensi apremilastin AUC-arvoa (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävää pinta-alaa) noin 72 % ja C_{max} -arvoa (huippupitoisuutta seerumissa) noin 43 %. Voimakkaiden CYP3A4:n indusoijien (esim. rifampisiinin) samanaikainen antaminen vähentää altistusta apremilastille ja saattaa heikentää kliinistä vastetta.

Apremilastia on annettu kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti paikallishoitojen (kortikosteroidivalmisteiden, kivihiihitervasampoon ja päänahkaan käytettävien salisyylihappovalmisteiden) ja UVB-valohoidon kanssa.

Ketokonatsolin ja apremilastin välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Apremilastia voidaan antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, kanssa.

Psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla ei havaittu apremilastin ja metotreksaatin välillä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Apremilastia voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Apremilastin ja etinyliestradiolia ja norgestimaattia sisältävien suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Apremilastia voidaan käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaus on suljettava pois ennen kuin hoito voidaan aloittaa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä raskauden välttämiseksi hoidon aikana.

Raskaus

On vain vähän tietoja apremilastin käytöstä raskaana oleville naisille.

Apremilasti on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Apremilastin vaikutuksia tiineyteen tällä hetkellä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta suuremmilla annoksilla olivat keskenmeno alkio-/sikiövaiheessa hiirillä ja apinoilla sekä sikiön painon aleneminen ja viivästynyt luutumisen hiirillä. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu silloin, kun eläinten altistus oli 1,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna (ks. kohta 5.3).

Imetys

Apremilastia havaittiin imettävien hiirten maidossa (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö apremilasti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, minkä vuoksi apremilastia ei saa käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Hiirillä tehdyissä eläinkokeissa ei havaittu haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen, kun altistus oli kolminkertainen kliiniseen altistukseen nähden, eikä naaraiden hedelmällisyyteen, kun altistus vastasi kliinistä altistusta. Hedelmällisyyttä koskevat prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Apremilastilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Apremilastin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia psoriaasiartriitin ja psoriaasin hoidossa ovat maha-suolikanavan häiriöt, mukaan lukien ripuli (15,7 %) ja pahoinvointi (13,9 %). Muita yleisimmin raportoituja, vaikeusasteeltaan useimmiten lieviä tai keskivaikeita haittavaikutuksia ovat ylähengitystieinfektiot (8,4 %), päänsärky (7,9 %) ja jännityspäänsärky (7,2 %).

Apremilastin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia BD:n hoidossa ovat ripuli (41,3 %), pahoinvointi (19,2 %), päänsärky (14,4 %), ylähengitystieinfektio (11,5 %), ylävatsakipu (8,7 %), oksentelu (8,7 %) ja selkäkipu (7,7 %) ja ne ovat vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita.

Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset ilmaantuivat yleensä hoidon 2 ensimmäisen viikon aikana ja ne hävisivät tavallisesti 4 viikon kuluessa.

Todetut yliherkkyysoireet ovat melko harvinaisia (ks. kohta 4.3).

Haittavaikutustaulukko

Apremilastihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset perustuvat apremilastin kliinisen kehitysohjelman tietoihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat neljän vaiheen III psoriaasiartriittitutkimuksen (n = 1 945) tai kahden vaiheen III psoriaasitutkimuksen (n = 1 184) ja vaiheen III BD-tutkimuksen (n = 207) apremilastiryhmissä raportoituihin esiintymistiheyksiin (tietueiden suurin esiintymistiheys on esitetty taulukossa 2).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Yhteenveto haittavaikutuksista psoriaasiartriitissa, psoriaasissa ja Behçetin taudissa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio ^a
	Yleinen	Keuhkoputkitulehdus
		Nasofaryngiitti*

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen*
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
		Masennus
	Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky* ^a
	Yleinen	Migreeni*
		Jännityspäänsärky*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli*
		Pahoinvointi*
	Yleinen	Oksentelu*
		Dyspepsia
		Tihentynyt ulostustarve
		Ylävatsakipu*
		Ruokatorven refluksitauti
Melko harvinainen	Maha-suolikanavan verenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma
		Nokkosihottuma
	Tuntematon	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painon lasku

* Vähintään yksi näistä raportoiduista haittavaikutuksista oli vakava

^a Esiintymistiheys raportoitu yleiseksi psoriaasiartriitissa ja psoriaasissa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Psykkiset häiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisessä käytössä on raportoitu melko harvinaisia itsemurha-ajatus- ja -käyttäytymistapauksia ja myyntiintulon jälkeen on raportoitu toteutuneesta itsemurhasta. Potilaita ja hoitajia on neuvottava ilmoittamaan lääkkeen määrääjälle mahdollisista itsemurha-ajatuksista (ks. kohta 4.4).

Painon lasku

Potilaat punnittiin kliinisten tutkimusten aikana säännöllisesti. Apremilastihoitoa enintään 52 viikon ajan saaneiden psoriaasiartriitti- ja psoriaasipotilaiden paino laski keskimäärin 1,99 kg. Paino laski yhteensä 14,3 prosentilla apremilastia saaneista potilaista 5–10 % ja 5,7 prosentilla yli 10 %. Painon laskulla ei ollut potilaille selkeitä kliinisiä seurauksia. Yhteensä 0,1 % apremilastihoitoa saaneista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutukseksi katsottavan painon laskun vuoksi. Apremilastihoitoa 52 viikon ajan saaneiden BD-potilaiden paino laski keskimäärin 0,52 kg. Paino laski yhteensä

11,8 prosentilla apremilastia saaneista potilaista 5–10 % ja 3,8 prosentilla yli 10 %. Painon laskulla ei ollut potilaille selkeitä kliinisiä seurauksia. Yksikään potilaista ei keskeyttänyt tutkimusta hättävää vaikutukseksi katsottavan painon laskun vuoksi.

Katso kohdasta 4.4 lisävaroitus, jos potilas on alipainoinen hoitoa aloitettaessa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella ≥ 65 -vuotiaiden iäkkäiden potilaiden riski saada komplikaationa vaikea ripuli, pahoinvointia tai oksentelua voi olla suurentunut (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Apremilastin turvallisuutta ei tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla psoriaasiartriitti-, psoriaasi- tai BD-potilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli kliinisissä psoriaasiartriitti-, psoriaasi- tai BD-tutkimuksissa samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Apremilastin turvallisuutta ei tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla psoriaasiartriitti-, psoriaasi- tai BD-potilailla.

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Apremilastia tutkittiin terveillä tutkittavilla enintään 100 mg:n vuorokausiannoksilla (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) 4,5 vuorokauden ajan eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu.

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan tarkkailua hättävien vaikutusten oireiden tai löydösten havaitsemiseksi sekä sopivaa oireenmukaista hoitoa. Yliannostapauksessa potilaan oireita suositellaan hoitamaan ja elintoimintoja tukemaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA32

Vaikutusmekanismi

Apremilasti on suun kautta otettava pienimolekyylinen fosfodiesteräsi 4:n (PDE4:n) estäjä, joka toimii solusisäisesti muuntamalla tulehdusta edistävien ja estävien välittäjäaineiden verkostoa. PDE4 on sykliselle adenosiinimonofosfaatille (cAMP:lle) spesifinen fosfodiesteräsi ja dominoiva fosfodiesteräsi tulehdussoluissa. PDE4:n estäminen suurentaa cAMP-pitoisuutta solujen sisällä, mikä puolestaan hillitsee tulehdusvastetta muuntamalla TNF- α :n, IL-23:n ja IL-17:n sekä muiden tulehdusytokiinien ilmenemistä. cAMP muuntaa myös tulehdusta estävien sytokiinien, kuten IL-10:n, määrää. Nämä tulehdusta edistävät ja estävät välittäjäaineet ovat osallisina psoriaasiartriitissa ja psoriaasissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Apremilasti muutti kliinisissä tutkimuksissa psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden IL-1 α :n, IL-6:n, IL-8:n, MCP-1:n, MIP-1 β :n, MMP-3:n ja TNF- α :n pitoisuutta plasman proteiineissa merkittävästi, muttei estänyt näitä täysin. Neljänkymmenen apremilastihoitoviikon jälkeen IL-17- ja IL-23-pitoisuudet plasman proteiineissa olivat pienentyneet ja IL-10-pitoisuus oli suurentunut. Apremilasti vähensi kliinisissä tutkimuksissa psoriaasia sairastavien potilaiden vaurioituneen ihon epidermaalista paksuutta, tulehdussolujen infiltraatiota ja tulehdusta edistävien geenien ilmentymistä, indusoituva typpioksidisyntaasi (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ja IL-8 mukaan lukien. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden Behçetin tautia hoidettiin apremilastilla, plasman TNF-alfan muutoksen ja kliinisen tehon välillä oli merkittävä positiivinen yhteys suun haavaumien määrän mukaan mitattuna.

Apremilasti ei enintään 50 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa käytettynä pidentänyt terveiden tutkittavien QT-aikaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Psoriaasiartriitti

Apremilastin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmessa koeasetelmaltaan samankaltaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3) aikuisilla potilailla, joilla oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 arkaa niveltä) aiemmasta pienimolekyylisillä tai biologisilla DMARD-lääkkeillä annetusta hoidosta huolimatta. Yhteensä 1 493 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, 20 mg apremilastia tai 30 mg apremilastia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden psoriaasiartriitti oli diagnosoitu vähintään 6 kuukautta aiemmin. PALACE 3 -tutkimukseen osallistuminen edellytti myös vähintään yhtä psoriaasiläiskää (läpimitta vähintään 2 cm). Apremilastia annettiin monoterapiana (34,8 %) tai yhdistelmänä pienimolekyylisten DMARD-lääkkeiden vakioannosten kanssa (65,2 %). Yhdistelmähoidossa potilaat saivat apremilastin lisäksi yhtä tai useampaa seuraavista: metotreksaatti (≤ 25 mg/viikko, 54,5 %), sulfasalatsiini (≤ 2 g/vrk, 9,0 %) ja leflunomidi (≤ 20 mg/vrk, 7,4 %). Samanaikaista hoitoa biologisten DMARD-lääkkeiden kanssa, TNF:n estäjät mukaan lukien, ei sallittu. Näihin kolmeen tutkimukseen otettiin mukaan psoriaasiartriitin eri alatyyppejä sairastavia potilaita. Alatyypit olivat symmetrinen polyartriitti (62,0 %), asymmetrinen oligoartriitti (26,9 %), distaalisten interfalangeaalinelven (DIP-nivelten) artriitti (6,2 %), mutiloiva artriitti (2,7 %) ja hallitseva spondyliitti (2,1 %). Tutkimuksiin otettiin mukaan myös potilaita, joilla oli ennestään entesopatia (63 %) tai daktyliitti (42 %). Potilaista yhteensä 76,4 % oli saanut aiemmin hoitoa pelkästään pienimolekyylisillä DMARD-lääkkeillä. Biologisia DMARD-lääkkeitä oli saanut aiemmin 22,4 % potilaista, ja heistä 7,8 %:lla hoito biologisella DMARD-lääkkeellä oli epäonnistunut. Psoriaasiartriitin kestoajan mediaani oli 5 vuotta.

Jos potilaan nivelarkuus ja -turvotus ei ollut vähentynyt vähintään 20 % viikolla 16, hänen katsottiin koeasetelman perusteella olevan hoitoon reagoimaton. Lumelääkettä saaneet potilaat, joiden katsottiin olevan hoitoon reagoimattomia, satunnaistettiin uudelleen suhteessa 1:1 saamaan sokkoutetusti joko 20 mg tai 30 mg apremilastia kaksi kertaa vuorokaudessa. Viikolla 24 myös kaikki loput lumelääkepotilaat satunnaistettiin siirtymään apremilastin käyttöön 20 mg:n tai 30 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa. 52 viikon hoidon jälkeen potilailla oli mahdollisuus jatkaa avoimella 20 mg:n tai 30 mg:n apremilastiannoksella PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa yhteensä enintään 5 hoitovuoteen (viikolle 260) asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka olivat saavuttaneet American College of Rheumatology (ACR) 20 -vasteen viikolla 16.

Apremilastihoito vähensi psoriaasiartriitin oireita ja löydöksiä ACR 20 -vasteen kriteereillä arvioituna merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 16. ACR 20/50/70 -vasteen viikolla 16 saavuttaneiden 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden osuudet

(PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimuksissa sekä PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten yhdistetyt tulokset) on esitetty taulukossa 3. ACR 20/50/70 -vasteet olivat säilyneet viikolla 24.

Potilailla, jotka oli tutkimuksen alussa satunnaistettu saamaan 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa, ACR 20/50/70 -vasteet olivat säilyneet PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten yhdistetyissä tuloksissa myös viikolla 52 (kuva 1).

Taulukko 3. ACR-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimuksissa (erikseen ja yhteensä) viikolla 16

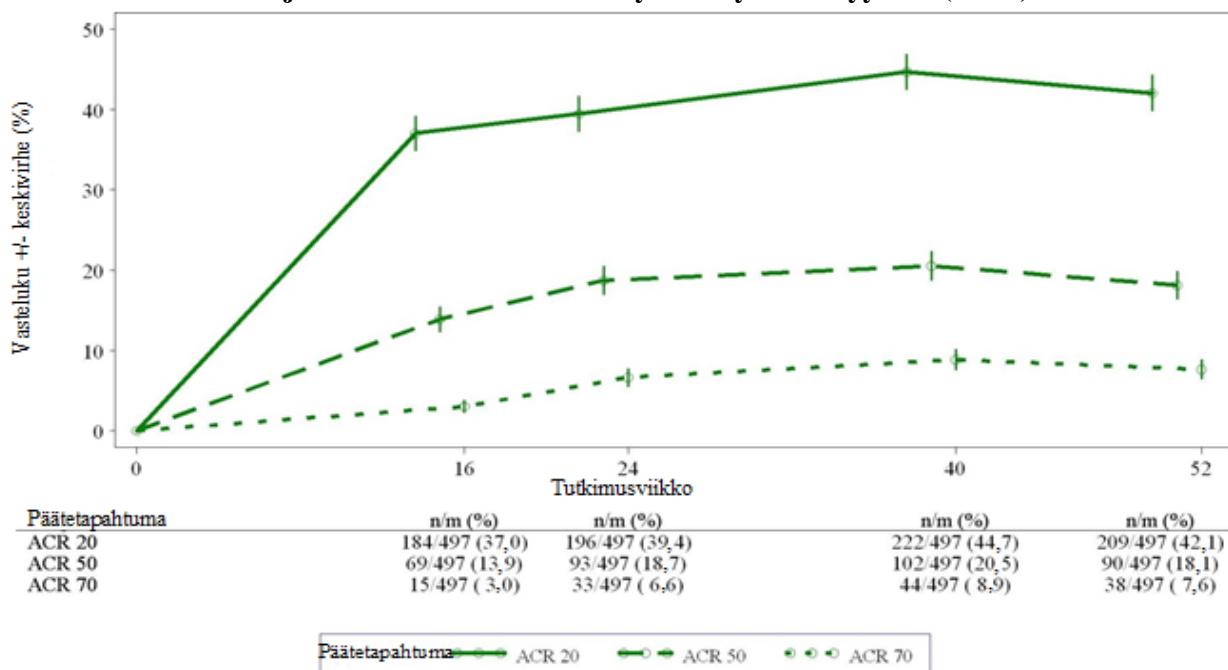
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		YHTEENSÄ	
	Lume- lääke +/- DMARD N = 168	Apremi- lasti 30 mg x2/vrk +/- DMARD N = 168	Lume- lääke +/- DMARD N = 159	Apremi- lasti 30 mg x2/vrk +/- DMARD N = 162	Lume- lääke +/- DMARD N = 169	Apremi- lasti 30 mg x2/vrk +/- DMARD N = 167	Lume- lääke +/- DMARD N = 496	Apremi- lasti 30 mg x2/vrk +/- DMARD N = 497
ACR 20^a								
Viikko 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Viikko 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Viikko 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p ≤ 0,01 apremilasti vs. lumelääke

**p ≤ 0,001 apremilasti vs. lumelääke

^aN = satunnaistettujen ja hoidettujen potilaiden lukumäärä

Kuva 1. ACR 20/50/70 -vasteen saavuttaneiden osuudet viikkoon 52 saakka PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten yhdistetyssä analyysissä (NRI*)



*NRI: Hoitoon reagoimattomien korvaamisenenettely (None responder imputation). Tutkittavat, jotka vetäytyivät tutkimuksesta ennen vasteen määrittämisaikajakohtaa tai joiden tiedot eivät riittäneet vasteen varmaan määritykseen kyseisenä ajankohtana, katsottiin hoitoon reagoimattomiksi.

Tutkimuksen alussa 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa saamaan satunnaistetuista 497 potilaasta 375 (75 %) sai edelleen hoitoa viikolla 52. Näiden potilaiden ACR 20/50/70 -vasteet viikolla 52 olivat 57 % (ACR 20 -vaste), 25 % (ACR 50 -vaste) ja 11 % (ACR 70 -vaste). Tutkimuksen alussa 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa saamaan satunnaistetuista 497 potilaasta 375 (75 %) osallistui pitkäaikaisiin jatkotutkimuksiin, ja heistä 221 (59 %) sai edelleen tätä hoitoa viikolla 260. ACR-vasteet säilyivät ennallaan pitkäaikaisissa avoimissa jatkotutkimuksissa enintään 5 hoitovuoteen asti.

Apremilastiryhmässä havaitut vasteet olivat samankaltaisia riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesti DMARD-lääkehoitoa, metotreksaatti mukaan lukien. Suurempi osa apremilastia saaneista potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa DMARD- tai biologisilla lääkkeillä, saavutti ACR 20 -vasteen viikolla 16 verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

ACR-vasteiden havaittiin olevan psoriaasiartriitin eri alatyyppejä, DIP-nivelten artriitti mukaan lukien, sairastavilla potilailla samankaltaisia. Mutiloivaa artriittia ja hallitsevaa spondyliittiä sairastavien potilaiden lukumäärät olivat hyödyllistä arviointia varten liian pieniä.

PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimuksissa C-reaktiivisen proteiinin avulla määritetyn DAS (Disease Activity Scale) 28 -indeksin (DAS28 (CRP)) pisteiden paraneminen ja muunnetun psoriaasiartriittivastekriteerin (PsARC) saavuttaneiden potilaiden osuus olivat viikolla 16 suuremmat apremilastiryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen (nimellinen p-arvo $\leq 0,0004$ [DAS-pisteiden paraneminen], p-arvo $\leq 0,0017$ [PsARC-kriteerin saavuttaneet]), ja tällainen paraneminen oli säilynyt viikolla 24. Tutkimuksen alussa satunnaistettua apremilastihoitoa jatkaneiden potilaiden DAS28 (CRP) -pisteet ja PsARC-vaste olivat säilyneet myös viikolla 52.

Apremilastihoitoa saavilla potilailla havaittiin viikoilla 16 ja 24 paranemista psoriaasiartriitin perifeeristä aktiivisuutta osoittavissa muuttujissa (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/arkojen nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti) sekä psoriaasin iho-oireissa. Tutkimuksen alussa satunnaistettua apremilastihoitoa jatkaneilla potilailla tällainen paraneminen oli säilynyt myös viikolla 52.

Kliiniset vasteet samojen perifeeristä aktiivisuutta osoittavien muuttujien ja psoriaasin iho-oireiden osalta säilyivät avoimissa jatkotutkimuksissa enintään 5 hoitovuoteen asti.

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

Apremilastihoitoa saaneiden potilaiden fyysisessä toimintakyvyssä todettiin PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten ja yhdistettyjen tutkimusten viikolla 16 terveydentilan arviointikyselyn toimintakyvyn heikkenemistä osoittavalla osiolla (HAQ-DI) mitattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeeseen. HAQ-DI-pisteiden paraneminen oli säilynyt viikolla 24.

Tutkimuksen alussa 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa saamaan satunnaistettujen potilaiden HAQ-DI-pisteiden muutos lähtötilanteesta viikolla 52 PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten avoimen vaiheen yhteisanalysissä oli 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä -0,333.

Apremilastihoitoa PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimuksissa saaneilla potilailla todettiin viikoilla 16 ja 24 terveyteen liittyvän elämänlaadun merkittävää paranemista lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna SF-terveyskyselyn (Short Form Health Survey) version 2 fyysistä toimintakykyä koskevalla osiolla (SF-36v2) sekä krooniseen sairauteen liittyvän väsymyksen vaikutusta toimintakykyyn arvioivilla FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) -pisteillä mitattuna. Tutkimuksen alussa satunnaistettua apremilastihoitoa jatkaneiden potilaiden fyysisen toimintakyvyn ja FACIT-F-pisteiden paraneminen oli säilynyt viikolla 52.

Fyysisen toimintakyvyn paraneminen HAQ-DI- ja SF-36v2-osiolla sekä FACIT-F-pisteillä mitattuna säilyi avoimissa jatkotutkimuksissa enintään 5 hoitovuoteen asti.

Psoriaasi

Apremilastin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (tutkimukset ESTEEM 1 ja ESTEEM 2), joihin otettiin mukaan yhteensä 1 257 potilasta. Potilaat sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia, heidän ihottuman peitossa oleva ihoalueensa (body surface area, BSA) oli $\geq 10\%$, potilaiden ihopsoriaasin laajuutta ja vaikeusastetta kuvaavan PASI-indeksin (Psoriasis Area and Severity Index) pisteet olivat ≥ 12 ja lääkärin kokonaisarvioon perustuvat sPGA (static Physician Global Assessment) -pisteet olivat ≥ 3 (keskivaikea tai vaikea), ja heille harkittiin valohoitoa tai systeemistä hoitoa.

Näiden tutkimusten koeasetelmat olivat samankaltaiset ensimmäisten 32 viikon aikana. Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa suhteessa 2:1 saamaan ensin 16 viikon ajan joko 30 mg apremilastia kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä (lumekontrolloitu jakso), minkä jälkeen kaikki potilaat saivat 30 mg apremilastia kaksi kertaa vuorokaudessa viikkoina 16–32 (ylläpitojakso). Hoidon satunnaistetussa lopetusvaiheessa (viikot 32–52) potilaat, jotka oli tutkimuksen alussa satunnaistettu saamaan apremilastia ja joiden PASI-pisteet olivat pienentyneet vähintään 75 % (PASI-75) (ESTEEM 1) tai 50 % (PASI-50) (ESTEEM 2), satunnaistettiin uudelleen viikolla 32 saamaan joko lumelääkettä tai 30 mg apremilastia kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilas satunnaistettiin uudelleen saamaan lumelääkettä ja potilas menetti PASI-75-vasteen (ESTEEM 1) tai 50 % viikolla 32 todetusta PASI-pisteiden paranemisesta lähtötilanteeseen nähden (ESTEEM 2), potilasta hoidettiin uudelleen 30 mg:n apremilastiannoksilla kaksi kertaa vuorokaudessa. Potilaat, jotka eivät saavuttaneet määritettyä PASI-vastetta viikkoon 32 mennessä tai jotka oli tutkimuksen alussa satunnaistettu saamaan lumelääkettä, saivat apremilastia viikkoon 52 saakka. Mietojen paikallisesti käytettävien kortikosteroidien käyttö kasvoille, kainaloihin ja nivusiin sekä kivihiihiltervasampoon ja/tai päänahkaan käytettävien salisyylihappovalmisteiden käyttö oli sallittua koko tutkimusten ajan. Potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet PASI-75-vastetta ESTEEM 1 -tutkimuksessa tai PASI-50-vastetta ESTEEM 2 -tutkimuksessa viikolla 32, saivat lisäksi käyttää paikallisia psoriaasihoitoja ja/tai valohoitoa apremilastihoidon (30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) lisäksi.

52 viikon hoidon jälkeen potilailla oli mahdollisuus jatkaa avoimella 30 mg:n apremilastiannoksella ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimusten pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa yhteensä enintään 5 hoitovuoteen (viikolle 260) asti.

Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI-75-vasteen viikolla 16. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat sPGA-pisteet 0 (terve) tai 1 (lähes terve) viikolla 16.

Lähtötilanteen keskimääräiset PASI-pisteet olivat 19,07 (mediaani 16,80), ja 70,0 % potilaista sai sPGA-pisteet 3 (keskivaikea) ja 29,8 % sPGA-pisteet 4 (vaikea). Psoriaasin peitossa oleva ihoalue (BSA) oli lähtötilanteessa keskimäärin 25,19 % (mediaani 21,0 %). Noin 30 % kaikista potilaista oli saanut psoriaasiin aiemmin valohoitoa ja 54 % tavanomaista systeemistä ja/tai biologista hoitoa (epäonnistuneet hoidot mukaan luettuna), ja näistä 37 % oli saanut tavanomaista systeemistä hoitoa ja 30 % biologista hoitoa. Noin kolmannes potilaista ei ollut saanut aiemmin valohoitoa, tavanomaista systeemistä hoitoa tai biologista hoitoa. Yhteensä 18 % potilaista oli sairastanut aiemmin psoriaasiartriittia.

PASI-50/75/90-vasteen sekä sPGA-pisteet 0 (terve) tai 1 (lähes terve) saaneiden potilaiden osuudet esitetään seuraavassa taulukossa 4. PASI-75-vasteen viikolla 16 saavuttaneiden potilaiden osuus osoitti apremilastihoidon parantavan keskivaikeaa ja vaikeaa läiskäpsoriaasia merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen. Viikolla 16 todettiin myös sPGA-pisteillä ja PASI-50/90-vasteilla mitattavaa kliinistä paranemista. Apremilastihoidosta todettiin hyötyä lisäksi psoriaasin moniin ilmenemismuotoihin, kuten kutinaan, kynsioireisiin, päänahkaoireisiin ja elämänlaadun muuttujiin.

Taulukko 4. Kliininen vaste ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimuksissa viikolla 16 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Lumelääke	Apremilasti 30 mg x2/vrk*	Lumelääke	Apremilasti 30 mg x2/vrk*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d-pisteet 0 (terve) tai 1 (lähes terve), 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:n prosenttimuutos^e (%) keskiarvo ± keskihajonta	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Kutinan VAS-arvion muutos^f (mm), keskiarvo ± keskihajonta	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
DLQI-pisteiden muutos^g, keskiarvo ± keskihajonta	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
SF-36 MCS -kyselyn muutos^h, keskiarvo ± keskihajonta	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 apremilasti vs. lumelääke, ESTEEM 2 -tutkimusta lukuun ottamatta, jossa PASI 90 -vasteen p = 0,0042 ja SF-36 MCS -kyselyn muutoksen p = 0,0078.

^a FAS = Koko populaation analyysi (Full Analysis Set)

^b LOCF = Puuttuvat tiedot paikattu viimeisillä havainnoilla (Last Observation Carried Forward)

^c PASI = Psoriaasin laajuutta ja vaikeusastetta kuvaava indeksi (Psoriasis Area and Severity Index)

^d sPGA = Staattinen lääkärin kokonaisarvio (Static Physician Global Assessment)

^e BSA = Kehon pinta-ala (Body Surface Area)

^f VAS = Kipujana (Visual Analog Scale); 0 = paras, 100 = huonoin

^g DLQI = Ihon terveyteen liittyvää elämänlaatua mittaava kysely (Dermatology Life Quality Index); 0 = paras, 30 = huonoin

^h SF-36 MCS = 36-kohtaisen Medical Outcome Study SF -terveyskyselyn psyykkisen osion yhteenveto (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary)

Apremilastin kliininen hyöty osoitettiin useissa lähtötilanteen demografisten tietojen ja lähtötilanteen kliinisten sairaustietojen (kuten psoriaasin sairastamisen keston ja aiemman psoriaasiartriitin) perusteella määritellyissä potilaiden osajoukoissa. Apremilastin kliininen hyöty osoitettiin myös riippumatta aiemmasta psoriaasilääkityksestä ja vasteesta aiempaan psoriaasihoitoon. Potilaiden vaste prosentit olivat samankaltaisia potilaan painosta riippumatta.

Vaste apremilastihoitoon oli nopea; psoriaasin oireet ja löydökset, mukaan lukien psoriaasin laajuus ja vaikeusaste (PASI) ja ihon epämiellyttävät tuntemukset/kipu ja kutina, olivat vähentyneet viikkoon 2 mennessä merkittävästi enemmän kuin lumelääkettä käytettäessä. PASI-vasteet saavutettiin yleensä viikkoon 16 mennessä ja ne säilyivät viikkoon 32 saakka.

PASI-pisteiden keskimääräinen prosenttimuutos lähtötilanteesta säilyi kummassakin tutkimuksessa vakaana hoidon satunnaistetun lopettamisvaiheen aikana, jos potilas satunnaistettiin uudelleen saamaan apremilastia viikolla 32 (taulukko 5).

Taulukko 5. Tehon säilyminen potilailla, jotka satunnaistettiin viikolla 0 saamaan APR 30 -hoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa ja satunnaistettiin uudelleen jatkamaan APR 30 -hoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa viikot 32–52

	Ajankohta	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		PASI-75-vasteen saavuttaneet potilaat viikolla 32	PASI-50-vasteen saavuttaneet potilaat viikolla 32
PASI-pisteiden prosenttimuutos lähtötilanteesta, keskiarvo (%) ± keskihajonta^a	Viikko 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Viikko 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Viikko 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
DLQI-pisteiden muutos lähtötilanteesta, keskiarvo ± keskihajonta^a	Viikko 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Viikko 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Viikko 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Potilaat, joilla lääkärin kokonaisarvio päänahan psoriaasista (ScPGA) 0 tai 1, n/N (%)^b	Viikko 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Viikko 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Viikko 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Sisältää potilaat, jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan APR 30 -hoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa viikolla 32 ja joista oli lähtötilanteen arvo sekä lähtötilanteen jälkeinen arvo arvioidulta tutkimusviikolta.

^b N = tutkittavat, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikea tai sitä vaikeampiasteinen päänahan psoriaasi ja jotka satunnaistettiin uudelleen viikolla 32 saamaan APR 30 -hoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkittavat, joista puuttui tietoja, laskettiin hoitoon reagoimattomiksi.

ESTEEM 1 -tutkimuksen viikolla 32 apremilastihoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista noin 61 % oli saavuttanut PASI-75-vasteen viikolla 52. Niistä potilaista, jotka olivat saavuttaneet vähintään PASI-75-vasteen ja jotka satunnaistettiin viikolla 32 uudelleen saamaan lumelääkettä hoidon satunnaistetussa lopettamisvaiheessa, 11,7 %:lla PASI-75-vaste oli säilynyt viikolla 52. Lumehoitoon uudelleen satunnaistettujen potilaiden ajan mediaani PASI-75-vasteen menettämiseen oli 5,1 viikkoa.

ESTEEM 2 -tutkimuksen viikolla 32 apremilastihoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista noin 80,3 % oli saavuttanut PASI-50-vasteen viikolla 52. Niistä potilaista, jotka olivat saavuttaneet vähintään PASI-50-vasteen ja jotka satunnaistettiin viikolla 32 uudelleen saamaan lumelääkettä,

24,2 %:lla PASI-50-vaste oli säilynyt viikolla 52. Näiden potilaiden ajan mediaani viikolla 32 todettujen PASI-pisteiden 50 %:n huononemiseen oli 12,4 viikkoa.

Viikolla 32 alkaneen hoidon satunnaistetun lopettamisvaiheen aikana noin 70 % niistä ESTEEM 1 -tutkimuksen potilaista ja 65,6 % niistä ESTEEM 2 -tutkimuksen potilaista, joilla apremilastihoito aloitettiin uudelleen, saavutti jälleen PASI-75-vasteen (ESTEEM 1) tai PASI-50-vasteen (ESTEEM 2). Uudelleenhoiton kesto vaihteli koetelman perusteella 2,6 viikosta 22,1 viikkoon.

Jos apremilastihoitoon ESTEEM 1 -tutkimuksen alussa satunnaistetut potilaat eivät olleet saavuttaneet PASI-75-vastetta viikolla 32, he saivat käyttää samanaikaisesti paikallishoitoja ja/tai UVB-valohoitoa viikoilla 32–52. Näistä potilaista 12 % saavutti PASI-75-vasteen viikolla 52, kun apremilastihoiton lisäksi käytössä oli paikallis- ja/tai valohoito.

ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimuksissa apremilastia saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 kynsipsoriaasin merkittävää paranemista (vähenemistä) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, mikä mitattiin NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -pisteiden keskimääräisenä prosenttimuutoksena lähtötilanteesta ($p < 0,0001$ [ESTEEM 1] ja $p = 0,0052$ [ESTEEM 2]). Niillä potilailla, joiden apremilastihoito jatkui, havaittiin viikolla 32 kynsipsoriaasin paranemista edelleen.

ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimuksissa apremilastia saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 vähintään keskivaikean päänahan psoriaasin (ScPGA-arvo ≥ 3) merkittävää paranemista verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, mikä mitattiin niiden potilaiden osuudella, jotka saivat viikolla 16 ScPGA-arvon 0 (terve) tai 1 (lähes terve) ($p < 0,0001$ kummassakin tutkimuksessa). Paraneminen säilyi yleensä, jos potilas satunnaistettiin uudelleen samaan apremilastiaviikot 32–52 (taulukko 5).

ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimuksissa apremilastia saaneiden potilaiden elämänlaadun todettiin DLQI- ja SF-36v2 MCS -kyselyillä mitattuna parantuneen merkittävästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (taulukko 4). DLQI-pisteiden paraneminen oli säilynyt viikolla 52, jos tutkittava oli viikolla 32 satunnaistettu uudelleen samaan apremilastia (taulukko 5). Lisäksi ESTEEM 1 -tutkimuksessa apremilastia saaneiden potilaiden työssä selviytymistä mittaavan WLQ-25-kyselyn (Work Limitations Questionnaire) tulokset paranivat merkittävästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Tutkimuksen alussa 30 mg apremilastia kahdesti vuorokaudessa saamaan satunnaistetuista 832 potilaasta 443 (53 %) osallistui ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimusten avoimiin jatkotutkimuksiin, ja heistä 115 (26 %) sai edelleen hoitoa viikolla 260. Potilailla, joilla apremilastihoito jatkui ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimusten avoimissa jatkotutkimuksissa, parantuminen PASI-pisteiden, psoriaasin peittämän ihoalueen, kutinan, kynsioireiden ja elämänlaadun muuttujien perusteella säilyi yleisesti ottaen enintään 5 hoitovuoteen asti.

Apremilastin pitkäaikaista turvallisuutta psoriaasiartriittia ja psoriaasia sairastaville potilaille kahdesti vuorokaudessa annettavalla 30 mg:n annoksella arvioitiin yhteensä 5 hoitovuoden ajan. Kokemukset pitkäaikaisissa avoimissa jatkotutkimuksissa vastasivat yleisesti ottaen kokemuksia 52-viikkoisissa tutkimuksissa.

Behçetin tauti

Apremilastin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (RELIEF) aikuisilla potilailla, joilla on aktiivinen Behçetin tauti (BD) ja suun haavaumia. Potilaita oli aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä ei-biologisella BD-lääkkeellä suun haavaumien takia ja he soveltuivat systeemiseen hoitoon. BD:n samanaikaista hoitoa ei sallittu. Tutkimuspopulaatio täytti BD:n International Study Group (ISG) -kriteerit ja potilailla oli aikaisempia iholeesioita (98,6 %), sukupuolielinten haavaumia (90,3 %), muskuloskeletaalisia oireita (72,5 %), silmäoireita (17,4 %), keskushermosto-oireita (9,7 %), ruoansulatuskanavan oireita (9,2 %), lisäkeivestulehdus (2,4 %) ja vaskulaarisia oireita (1,4 %). Tutkimuksesta suljettiin pois vakavasti sairastuneet BD-potilaat. Vakavasti sairastuneiksi määriteltiin potilaat, joilla oli aktiivinen tärkeimpien elinten vaurio (esimerkiksi meningoenkefaliitti tai keuhkovaltimon aneurysma).

Yhteensä 207 BD-potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 104) tai lumelääkettä (n = 103) 12 viikon ajan (lumelääkekontrolloitu vaihe) ja viikosta 12 viikkoon 64 kaikki potilaat saivat apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa (aktiivinen hoitovaihe). Potilaat olivat iältään 19–72-vuotiaita, iän keskiarvo oli 40 vuotta. BD:n keston keskiarvo oli 6,84 vuotta. Kaikilla potilailla oli esiintynyt toistuvasti suun haavaumia ja potilailla oli seulonnan yhteydessä ja satunnaistamisen aikana vähintään kaksi suun haavaumaa: lähtötilanteessa suun haavaumien määrän keskiarvo oli 4,2 apremilastiryhmässä ja 3,9 lumelääkeryhmässä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli käyrän alapuolella oleva alue (AUC) suun haavaumien määrälle lähtötasosta viikolle 12. Toissijaiset päätetapahtumat sisälsivät muita suun haavaumien mittareita: suun haavauman kivun kipujana (VAS), sellaisten potilaiden osuus, joilla ei ole lainkaan suun haavaumia (täydellinen vaste), aika suun haavaumien parantumisen alkamiseen ja sellaisten potilaiden osuus, jotka saavuttavat suun haavaumien paranemisen viikolle 6 mennessä ja joilla ei ole suun haavaumia jokaisella käynnillä vähintään 6 lisäviikon ajan 12 viikon lumelääkekontrolloidussa hoitovaiheessa. Muut päätetapahtumat olivat Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS), BD Current Activity Form (BDCAF), mukaan lukien BD:n aktiivisuusindeksi (BDCAI), potilaan käsitys taudin aktiivisuudesta ja kliinikon yleiskäsitys taudin aktiivisuudesta, sekä BD Quality of Life -kysely (BD QoL).

Suun haavaumien mittarit

Apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa johti suun haavaumien merkitsevään paranemiseen, kuten suun haavaumien määrän AUC-arvo osoittaa, lähtötasosta viikolle 12 ($p < 0,0001$) verrattuna lumelääkkeeseen.

Merkittäviä parannuksia suun haavaumien muihin mittareihin havaittiin viikolla 12.

Taulukko 6. Suun haavaumien kliininen vaste viikolla 12 RELIEF-tutkimuksessa (ITT-populaatio)

Päätetapahtuma^a	Lumelääke N=103	Apremilasti 30 mg x2/vrk N=104
AUC ^b suun haavaumien määrälle lähtötasosta viikolle 12 (MI)	LS-keskiarvo 222,14	LS-keskiarvo 129,54
Muutos lähtötasosta suun haavaumien kivulle VAS-asteikolla mitattuna ^c viikolla 12 (MMRM)	LS-keskiarvo -18,7	LS-keskiarvo -42,7
Sellaisten tutkittavien osuus, jotka saavuttavat suun haavaumien paranemisen (ilman suun haavaumia) viikolle 6 mennessä ja joilla ei ole suun haavaumia jokaisella käynnillä vähintään 6 lisäviikon ajan 12 viikon lumelääkekontrolloidussa hoitovaiheessa	4,9 %	29,8 %
Mediaaniaika (viikkoina) suun haavaumien paranemiseen lumelääkekontrolloidun hoitovaiheen aikana	8,1 viikkoa	2,1 viikkoa
Niiden tutkittavien osuus, joilla on täydellinen suun haavaumavaste viikolla 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Niiden tutkittavien osuus, joilla on osittainen suun haavaumavaste ^d viikolla 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = hoitoaie (intent to treat), LS = pienin neliösumma (least squares), MI = moni-imputaatio (multiple imputation), MMRM = sekavaikutusmalli toistuville mittauksille (mixed-effects model for repeated measures), NRI = Hoitoon reagoimattomien korvaamismenettely (non-responder imputation), x2/vrk=kahdesti vuorokaudessa.

^a kaikkien p-arvo < 0,0001 apremilasti vs. lumelääke

^b AUC = käyrän alapuolella oleva alue (Area Under the Curve).

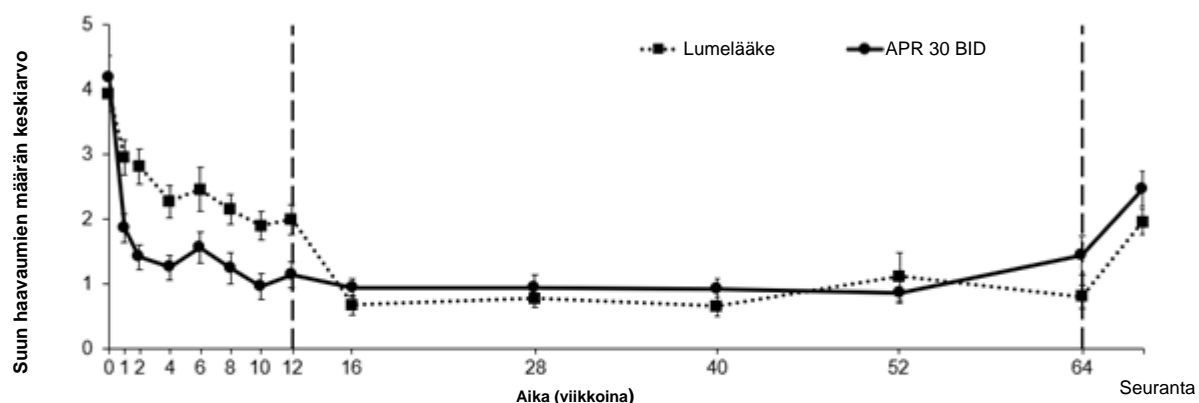
^c VAS=kipujana (Visual Analog Scale), 0 = ei kipua, 100 = pahin mahdollinen kipu.

^d Osittainen suun haavaumavaste = suun haavaumien määrä vähentynyt $\geq 50\%$ lähtötilanteen jälkeen (eksploratiivinen analyysi), nimellinen p-arvo – $< 0,0001$

Niistä 104 potilaasta, jotka satunnaistettiin alun perin apremilastille 30 mg kahdesti vuorokaudessa, 75 potilasta (noin 72 %) sai edelleen tätä hoitoa viikolla 64. Suun haavaumien määrän ($p \leq 0,0015$) ja suun haavaumakipujen ($p \leq 0,0035$) keskiarvojen merkitsevä väheneminen havaittiin apremilasti 30 mg x2/vrk -hoitoryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna jokaisella käynnillä jo viikolla 1 aina viikolle 12 asti. Potilailla, joita hoidettiin jatkuvasti apremilastilla ja jotka pysyivät tutkimuksessa, suun haavaumien paraneminen ja suun haavaumakivun väheneminen säilyivät aina viikolle 64 (kuvat 2 ja 3).

Niistä potilaista, jotka satunnaistettiin alun perin apremilastille 30 mg kahdesti vuorokaudessa, ja jotka pysyivät tutkimuksessa, suun haavaumien täydellisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus ja suun haavaumien osittaisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus säilyivät samalla tasolla (53,3 % ja 76,0 %) aina viikolle 64.

Kuva 2. Suun haavaumien määrän keskiarvo viikolle 64 asti (ITT-populaatio, DAO)



Viikko	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seuranta
Lumelääke, n (keskiarvo)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 BID, n (keskiarvo)	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)

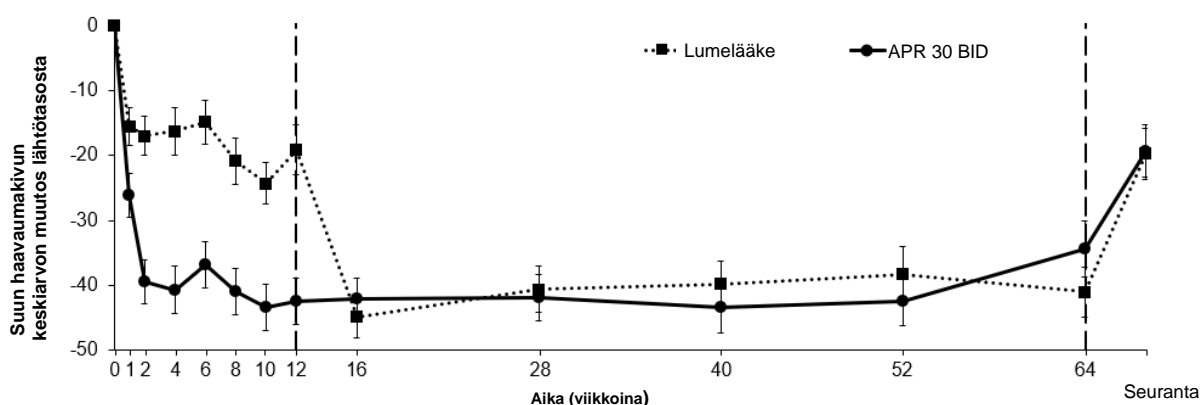
ITT = hoitoaie (Intent To Treat), DAO = tiedot kuten havaittu (Data As Observed).

APR 30 BID = apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa.

Huomautus: Lumelääke tai APR 30 mg BID osoittaa hoitoryhmän, johon potilaat satunnaistettiin. Lumelääkkeen hoitoryhmän potilaille vaihdettiin apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa viikolla 12.

Seuranta-ajankohta oli 4 viikkoa sen jälkeen kun potilaat olivat saavuttaneet viikon 64 tai 4 viikkoa sen jälkeen kun hoito oli lopetettu ennen viikkoa 64.

Kuva 3. Suun haavaumakipujen keskiarvon muutos lähtötasosta kipujanalla arvioituna viikolle 64 asti (ITT-populaatio, DAO)



Viikko	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seuranta
Lumelääke, n (keskiarvo)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 BID, n (keskiarvo)	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 = apremilasti kahdesti vuorokaudessa, ITT = hoitoaie (Intent To Treat), DAO = tiedot kuten havaittu (Data As Observed)
Huomautus: Lumelääke tai APR 30 mg BID osoittaa hoitoryhmän, johon potilaat satunnaistettiin. Lumelääkkeen hoitoryhmän potilaille vaihdettiin apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa viikolla 12.
Seuranta-ajankohta oli 4 viikkoa sen jälkeen kun potilaat olivat saavuttaneet viikon 64 tai 4 viikkoa sen jälkeen kun hoito oli lopetettu ennen viikkoa 64.

Parannukset Behçetin taudin kokonaisaktiivisuudessa

Apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa johti merkitsevään taudin kokonaisaktiivisuuden vähenemiseen, minkä osoitti BSAS:n ($p < 0,0001$) ja BDCAF:n (BDCAI, potilaan käsitys taudin aktiivisuudesta ja kliinikon yleiskäsitys taudin aktiivisuudesta; p-arvojen ollessa $\leq 0,0335$ kullekin kolmelle komponentille) keskiarvojen muutos lähtötasosta viikolla 12 lumelääkkeeseen verrattuna.

Niiden potilaiden, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja jotka pysyivät tutkimuksessa, parannukset (muutos lähtötasosta, keskiarvo) sekä BSAS:ssä että BDCAF:ssä säilyivät aina viikolle 64.

Elämänlaadun parantuminen

Apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa lumelääkkeeseen verrattuna johti huomattavasti suurempaan elämänlaadun (QoL) paranemiseen viikolla 12, kuten BD QoL Questionnaire ($p = 0,0003$) osoittaa.

Niiden potilaiden, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja jotka pysyivät tutkimuksessa, BD:n elämänlaadun parantuminen säilyi aina viikolle 64.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Apremilasti imeytyy hyvin. Suun kautta annetun annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 73 % ja ajan mediaani (t_{max}) huippupitoisuuden plasmassa (C_{max}) on noin 2,5 h. Apremilastin farmakokinetiikka on lineaarinen. Systeeminen altistus lisääntyy suhteessa annokseen annosalueella 10–100 mg/vrk. Kumuloituminen on minimaalista, kun apremilastia annetaan kerran vuorokaudessa,

ja on noin 53 % terveillä tutkittavilla ja 68 % psoriaasia sairastavilla, kun apremilastia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Valmisteen ottaminen ruoan kanssa ei muuta biologista hyötyosuutta, joten apremilasti voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Jakautuminen

Apremilastista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 68 %. Näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (Vd) on 87 l, mikä viittaa ekstravaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Apremilasti metaboloituu voimakkaasti sekä CYP-välitteisten että muiden kuin CYP-välitteisten reittien kautta, oksidaatio, hydrolyysi ja konjugaatio mukaan lukien, mikä viittaa siihen, ettei yhden puhdistumareitin estyminen todennäköisesti aiheuta huomattavaa lääkeyhteisvaikutusta. Apremilastin oksidatiivinen metabolia on pääasiassa CYP3A4-välitteistä, mihin CYP1A2 ja CYP2A6 osallistuvat vähäisessä määrin. Apremilasti on suun kautta tapahtuneen annon jälkeen verenkierrossa oleva pääasiallinen komponentti. Apremilastin metaboloituminen on laajaa, ja vain 3 % annetusta kantayhdisteestä erittyy muuttumattomana virtsaan ja 7 % ulosteeseen. Verenkierrossa oleva pääasiallinen inaktiivinen metaboliitti on *O*-demetyloidun apremilastin glukuronidikonjugaatti (M12). Altistus apremilastille vähenee, kun apremilastia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusorin rifampisiinin kanssa, mikä on odotettavissa, koska apremilasti on CYP3A4:n substraatti.

Apremilasti ei ole sytokromi P450 -entsyymien estäjä eikä indusori *in vitro*. Näin ollen apremilastin antaminen samanaikaisesti CYP-entsyymien substraattien kanssa ei todennäköisesti vaikuta CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien vaikuttavien aineiden puhdistumaan ja altistukseen.

Apremilasti on P-glykoproteiinin substraatti ja heikko estäjä ($IC_{50} > 50 \mu m$) *in vitro*. Kliinisesti oleellisia P-glykoproteiinivälitteisiä lääkeyhteisvaikutuksia ei kuitenkaan oletettavasti esiinny.

Apremilastilla on *in vitro* vähäinen estävä vaikutus tai ei lainkaan estävää vaikutusta ($IC_{50} > 10 \mu m$) orgaanisiin anionin kuljettajiin 1 ja 3 (OAT1 ja OAT3), orgaaniseen kationin kuljettajaan 2 (OCT2), orgaanisiin anionin kuljettajapolypeptideihin 1B1 ja 1B3 (OATP1B1 ja OATP1B3) ja rintasyövän resistenssiproteiiniin (BCRP). Apremilasti ei myöskään ole näiden kuljettajien substraatti. Kliinisesti merkittävät lääkeyhteisvaikutukset ovat näin ollen epätodennäköisiä, kun apremilastia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajien substraatteja tai estäjiä.

Eliminaatio

Apremilastin puhdistuma plasmasta on terveillä koehenkilöillä keskimäärin noin 10 l/h. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin 9 tuntia. Radioaktiivisesti merkityn apremilastin annon jälkeen 58 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 39 % ulosteeseen. Radioaktiivisesta annoksesta 3 % erittyi apremilastina virtsaan ja 7 % ulosteeseen.

Iäkkäät potilaat

Apremilastia tutkittiin nuorilla ja iäkkäillä terveillä tutkittavilla. Altistus apremilastille oli iäkkäillä (65–85-vuotiailla) tutkittavilla noin 13 % suurempi AUC-arvon osalta ja noin 6 % suurempi C_{max} -arvon osalta kuin nuorilla (18–55-vuotiailla) tutkittavilla. Yli 75-vuotiaita tutkittavia koskevia farmakokineettisiä tietoja kliinisistä tutkimuksista on vähän. Iäkkäiden potilaiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien ja kaltaistettujen terveiden tutkittavien farmakokinetiikassa ei ollut merkittävää eroa (kummankin N = 8). Tulokset puoltavat sitä, että jos potilaalla on lievä tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta, annoksen säätäminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai

kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) apremilastiannos tulisi pienentää 30 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun kahdeksalle vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle tutkittavalle annettiin 30 mg:n kerta-annos apremilastia, AUC-arvo suureni noin 89 % ja C_{max}-arvo noin 42 %.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuta apremilastin ja sen pääasiallisen metaboliitin M12:n farmakokinetiikkaan. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Immunotoksisuudesta, ihoärsytyksestä tai valotoksisuudesta ei ole näyttöä.

Hedelmällisyys ja alkion varhaisvaiheen kehitys

Apremilastiannokset 1 mg/kg/vrk, 10 mg/kg/vrk, 25 mg/kg/vrk, ja 50 mg/kg/vrk eivät vaikuttaneet uroshiirillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa urosten hedelmällisyyteen. Urosten hedelmällisyyden suhteen haitaton annos (NOAEL) oli yli 50 mg/kg/vrk (yli 3 kertaa kliininen altistus).

Naarashiirillä tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion/sikiön kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naaraille annettiin apremilastia suun kautta 10 mg/kg/vrk, 20 mg/kg/vrk, 40 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk, kiimakierron ja parittelua edeltävän ajan havaittiin pidentyvän annoksella 20 mg/kg/vrk ja sitä suuremmilla annoksilla. Tästä huolimatta kaikki hiiret parittelivat ja tiineyksien määrä oli normaali. Naaraiden hedelmällisyyden suhteen vaikutukseton annos (NOEL) oli 10 mg/kg/vrk (1,0 kertaa kliininen altistus).

Alkion/sikiön kehitys

Naarashiirillä tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyys- ja alkion/sikiön kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naaraille annettiin apremilastia suun kautta 10 mg/kg/vrk, 20 mg/kg/vrk, 40 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk, emojen sydämen absoluuttinen ja/tai suhteellinen paino kasvoi annoksilla 20 mg/kg/vrk, 40 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk. Varhaisten resorptioiden lisääntymistä ja luutuneiden tarsioiden määrän vähentymistä havaittiin annoksilla 20 mg/kg/vrk, 40 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk. Sikiöiden painon laskua ja kallon supraoksipitaalisen luun luutumisen hidastumista havaittiin annoksilla 40 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk. Alkion/sikiön kehityksen ja emon suhteen vaikutukseton annos (NOEL) hiirillä oli 10 mg/kg/vrk (1,3 kertaa kliininen altistus).

Apinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa emoille annettiin suun kautta annoksia 20 mg/kg/vrk, 50 mg/kg/vrk, 200 mg/kg/vrk ja 1 000 mg/kg/vrk, annokset 50 mg/kg/vrk ja sitä suuremmat annokset lisäsivät keskenmenojen määrää suhteessa annokseen. Annoksella 20 mg/kg/vrk (1,4 kertaa kliininen altistus) ei havaittu tutkimuslääkkeeseen liittyviä keskenmenoja.

Pre- ja postnataalin kehitys

Hiirillä tehdyssä pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa apremilastia annettiin suun kautta tiineille naaraille annoksina 10 mg/kg/vrk, 80 mg/kg/vrk ja 300 mg/kg/vrk 6. gestaatiopäivästä 20. imetyspäivään asti. Annoksella 300 mg/kg/vrk havaittiin emojen painon laskua ja painokehityksen heikentymistä sekä yksi synnytysvaikeuksiin liittynyt kuolema. Sekä annoksilla 80 mg/kg/vrk että 300 mg/kg/vrk yhdellä emolla havaittiin fyysisiä toksisuuden merkkejä synnytyksen yhteydessä. Annoksilla \geq 80 mg/kg/vrk (\geq 4,0 kertaa kliininen altistus) havaittiin poikasten peri- ja postnataalistien kuolemien lisääntymistä sekä poikasten painon laskua ensimmäisellä imetysviikolla. Apremilastiin liittyneitä vaikutuksia tiineysajan pituuteen, tiineiden hiirten lukumäärään gestaatiiovaiheen lopussa, poikueen synnyttäneiden hiirten lukumäärään tai poikasten kehitykseen 7. syntymänjälkeisen päivän

jälkeen ei esiintynyt. Postnataalijakson ensimmäisen viikon aikana havaitut vaikutukset poikasten kehityksessä liittyivät todennäköisesti apremilastin aiheuttamaan poikastoksisuuteen (poikasten pienempi paino ja heikentynyt elinkelpoisuus) ja/tai puutteista emon antamassa hoidossa (maidon puuttuminen poikasten mahasta oli yleisempää). Kaikki vaikutukset kehitykseen havaittiin postnataalisen jakson ensimmäisen viikon aikana; apremilastiin liittyviä vaikutuksia ei todettu jäljellä olevana vieroitusta edeltävänä aikana tai vieroituksen jälkeisenä aikana, sukupuolisen kypsymisen, käyttäytymisen, parittelun, hedelmällisyyden ja kohdun parametrit mukaan lukien. Emoon tai F1-sukupolveen vaikutukseton annos (NOEL) oli 10 mg/kg/vrk (1,3 kertaa kliininen AUC-arvo).

Karsinogeenisuustutkimukset

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu näyttöä apremilastihoitoon liittyvästä karsinogeenisuudesta.

Genotoksisuustutkimukset

Apremilasti ei ole genotoksinen. Apremilasti ei indusoinut mutaatioita Amesin testissä eikä kromosomipoikkeavuuksia viljellyissä ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä metabolisen aktivaation läsnä ollessa tai puuttuessa. Apremilasti ei ollut annoksiin 2 000 mg/kg/vrk saakka klastogeeninen hiiren mikrotumatestissä *in vivo*.

Muut tutkimukset

Mahdollisesta immunotoksisuudesta, ihoärsytyksestä tai valotoksisuudesta ei ole näyttöä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli (3350)
Talkki
Punainen rautaoksidi (E 172)

20 mg:n tabletit sisältävät lisäksi keltaista rautaoksidia (E 172).

30 mg:n tabletit sisältävät lisäksi keltaista rautaoksidia (E 172) ja mustaa rautaoksidia (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset (aloituspakkaus)

PVC/alumiinifolioläpipainopakkauksissa on 27 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

PVC/alumiinifolioläpipainopakkauksissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkauskoot 56 tablettia ja 168 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset (aloituspakkaus)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset

EU/1/14/981/002 – pakkauskoko 56 tablettia

EU/1/14/981/003 – pakkauskoko 168 tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/ EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Taitettava levy, joka sisältää 2 viikon hoidonaloituspakkauksen

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Otezla 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Otezla 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
apremilasti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg, 20 mg tai 30 mg apremilastia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Hoidonaloituspakkaus

Yksi pakkaus, jossa on 27 kalvopäällysteistä tablettia, sisältää kahden viikon hoitoa varten:
4 x 10 mg:n kalvopäällysteistä tablettia
4 x 20 mg:n kalvopäällysteistä tablettia
19 x 30 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Viikko 1

Viikko 2

Päivä 1 – päivä 7

Päivä 8 – päivä 14

Aurinko symbolina aamuannokselle

Kuu symbolina ilta-annokselle

Katso päivittäinen annos taitettavasta levystä

QR-koodi lisätään

www.otezla-eu-pil.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/981/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus (Tiedot painettu taitettavaan levyyn, jonka sisälle on sinetöity läpipainoliуска ilman painatuksia).

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Otezla 10 mg tabletit
Otezla 20 mg tabletit
Otezla 30 mg tabletit

apremilasti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amgen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
apremilasti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg apremilastia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
56 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

QR-koodi lisätään
www.otezla-eu-pil.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/981/002 – 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/981/003 – 168 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Otezla 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Otezla 30 mg tabletit
apremilasti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amgen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Otezla 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Otezla 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset
apremilasti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä ei pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Otezla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Otezla-valmistetta
3. Miten Otezla-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Otezla-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Otezla on ja mihin sitä käytetään

Mitä Otezla on

Otezla sisältää vaikuttavana aineena apremilastia. Apremilasti kuuluu niin kutsuttuihin fosfodiesteriäsi 4:n estäjiin, jotka auttavat lievittämään tulehdusta.

Mihin Otezla-valmistetta käytetään

Otezla-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- **Aktiivinen psoriaasiartriitti** – jos et voi käyttää toisentyypistä, tautiprosessia hidastaviin reumalääkkeisiin kuuluvaa lääkettä (DMARD-läkettä) tai silloin kun olet kokeillut tällaista lääkettä, mutta se ei tehonnut.
- **Keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi** – jos et voi käyttää jotakin seuraavista hoidoista tai kun olet kokeillut jotakin näistä hoidoista, mutta se ei tehonnut:
 - valohoito – hoito, jossa tietyille ihoalueille annetaan ultraviolettivaloa
 - systeeminen hoito – hoito, joka vaikuttaa tietyn, paikallisen alueen sijaan koko elimistöön, esim. siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni.
- **Behçetin tauti (BD)** – tätä tautia sairastavien yleisen ongelman, suun haavaumien, hoitoon.

Mikä psoriaasiartriitti on

Psoriaasiartriitti on nivelten tulehdussairaus, johon liittyy yleensä myös psoriaasi, joka on ihon tulehdussairaus.

Mikä läiskäpsoriaasi on

Psoriaasi on ihon tulehdussairaus, joka voi aiheuttaa ihoon punoittavia, hilseileviä, paksuuntuneita, kutisevia, kivuliaita läiskiä. Se voi vaikuttaa myös päänahkaan ja kynsiin.

Mikä Behçetin tauti on

Behçetin tauti on harvinainen tulehdussairaus, joka vaikuttaa moniin kehon osiin. Yleisin ongelma on suun haavaumat.

Miten Otezla toimii

Psoriaasiartriitti, psoriaasi ja Behçetin tauti ovat yleensä elinikäisiä sairauksia eikä niitä voida tällä hetkellä parantaa. Otezla vaikuttaa vähentämällä tulehdusprosessiin osallistuvan fosfodiesteriäsi 4 -entsyymin aktiivisuutta elimistössä. Otezla voi tämän entsyymin aktiivisuutta vähentämällä lievittää psoriaasiartriittiin, psoriaasiin ja Behçetin tautiin liittyvää tulehdusta ja lievittää siten näiden sairauksien oireita ja löydöksiä.

Psoriaasiartriitin hoidossa Otezla vähentää nivelten turvotusta ja kipua sekä saattaa parantaa yleistä fyysistä toimintakykyä.

Psoriaasin hoidossa Otezla vähentää ihon psoriaasiläiskiä sekä lievittää muita sairauden oireita ja löydöksiä.

Behçetin taudissa Otezla-hoito vähentää suun haavaumien määrää ja voi parantaa ne pysyvästi. Se voi myös vähentää haavaumiin liittyvää kipua.

Otezla-valmisteen on osoitettu myös parantavan psoriaasia, psoriaasiartriittia ja Behçetin tautia sairastavien elämänlaatua. Elämänlaadun paranemisella tarkoitetaan, että sairaus vaikuttaa aiempaa vähemmän esim. päivittäisiin toimiin ja ihmissuhteisiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Otezla-valmistetta

Älä ota Otezla-valmistetta

- jos olet allerginen apremilastille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Otezla-valmistetta.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Kerro lääkärille ennen Otezla-hoidon aloittamista, jos sinulla on paheneva masennus, johon liittyy itsemurha-ajatuksia.

Sinun tai hoitajasi pitää myös kertoa lääkärille välittömästi kaikista muutoksista käyttäytymisessä tai mielialassa, masennuksen tuntemuksista ja itsemurha-ajatuksista, joita sinulla saattaa olla Otezla-valmisteen ottamisen jälkeen.

Vaikeat munuaisongelmat

Jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia, annos on erilainen – katso kohta 3.

Jos olet alipainoinen

Keskustele lääkärin kanssa, jos painosi putoaa tahattomasti Otezla-hoidon aikana.

Suolisto-ongelmat

Jos sinulla esiintyy vaikeaa ripulia, pahoinvointia tai oksentelua, käänny lääkärin puoleen.

Lapset ja nuoret

Otezla-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla, joten sitä ei suositella lapsille ja enintään 17-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Otezla

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä sekä rohdosvalmisteita. Syy tähän on, että Otezla saattaa muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutuksia, ja jotkut muut lääkkeet saattavat myös muuttaa Otezla-valmisteen vaikutusta.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Otezla-valmisteen ottamista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini – tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti
- fenytoiini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini – kouristuskohtausten tai epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- mäkikuisma – lievän ahdistuksen ja masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Otezla-valmisteen vaikutuksista raskauden aikana on vähän tietoa. Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. Käytä Otezla-hoidon aikana tehokasta ehkäisyä.

Ei tiedetä, erittykö tätä lääkettä ihmisen rintamaitoon. Älä käytä Otezla-valmistetta, kun imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Otezla-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Otezla sisältää laktoosia

Otezla sisältää laktoosia (eräänlaista sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Otezla-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Kun aloitat Otezla-valmisteen ottamisen ensimmäistä kertaa, saat hoidonaloituspakkauksen, joka sisältää kaikki seuraavassa taulukossa luetellut annokset.
- Hoidonaloituspakkauksessa on selkeät merkinnät, jotta osaat varmasti ottaa oikean tabletin oikeaan aikaan.
- Hoitosi alkaa pienellä annoksella, jota suurennetaan vähitellen (titrataan) ensimmäisten 6 hoitopäivän aikana.
- Hoidonaloituspakkaus sisältää riittävästi tabletteja myös 8 päivän hoitoon suositusannoksia käytettäessä (hoitopäivät 7–14).

- Otezla-valmisteen suositusannos titrausvaiheen jälkeen on 30 mg kaksi kertaa päivässä: yksi 30 mg:n annos aamulla ja yksi 30 mg:n annos illalla noin 12 tunnin välein ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.
- Yhden päivän kokonaisannos on siis 60 mg. Suositusannos saavutetaan 6. hoitopäivän lopussa.
- Kun olet saavuttanut suositusannoksen, sinulle määrätään ainoastaan tabletteja, joiden vahvuus on 30 mg. Annoksen suurentaminen vähitellen eli titrausvaihe on tarpeen vain kerran. Sitä ei tarvitse toistaa, vaikka aloittaisit hoidon myöhemmin uudelleen.

Päivä	Aamuannos	Ilta-annos	Päivän kokonaisannos
Päivä 1	10 mg (vaaleanpunainen)	Älä ota annosta	10 mg
Päivä 2	10 mg (vaaleanpunainen)	10 mg (vaaleanpunainen)	20 mg
Päivä 3	10 mg (vaaleanpunainen)	20 mg (ruskea)	30 mg
Päivä 4	20 mg (ruskea)	20 mg (ruskea)	40 mg
Päivä 5	20 mg (ruskea)	30 mg (beige)	50 mg
Päivä 6–	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Henkilöt, joilla on vaikeita munuaisvaivoja

Jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja, Otezla-valmisteen suositusannos on 30 mg **kerran päivässä (aamuannos)**. Lääkäri kertoo sinulle, miten annosta suurennetaan, kun aloitat Otezla-valmisteen ottamisen ensimmäistä kertaa.

Miten ja milloin Otezla-valmistettä otetaan

- Otezla otetaan suun kautta.
- Niele tabletit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Voit ottaa tabletit joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.
- Ota Otezla-valmistettä suunnilleen samaan kellonaikaan joka päivä; yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla.

Jos sairautesi ei ole lieventynyt kuuden kuukauden hoidon jälkeen, käänny lääkärin puoleen.

Jos otat enemmän Otezla-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Otezla-valmistettä kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu suoraan sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Otezla-valmistettä

- Jos unohdat ottaa Otezla-annoksen, ota se heti, kun muistat. Jos pian on kuitenkin jo seuraavan annoksen aika, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Otezla-valmisteen otton

- Jatka Otezla-valmisteen käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan.
- Älä lopeta Otezla-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset – masennus ja itsemurha-ajatukset

Kerro lääkärille välittömästi kaikista muutoksista käyttäytymisessä tai mielialassa, masennuksen tuntemuksista, itsemurha-ajatuksista tai itsemurhakäyttäytymisestä (tämä on melko harvinaista).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- pahoinvointi
- päänsärky
- ylähengitystieinfektiot, kuten flunssa, nuha, nenän sivuontelotulehdus.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- yskä
- selkäkipu
- oksentelu
- väsymyksen tunne
- mahakipu
- ruokahaluttomuus
- tihentynyt ulostustarve
- unettomuus
- ruoansulatusvaivat tai närästys
- keuhkoputkien tulehdus ja turpoaminen (bronkiitti)
- flunssa (nasofaryngiitti)
- masennus
- migreeni
- jännityspäänsärky.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- ihottuma
- nokkosihottuma
- painon lasku
- allerginen reaktio
- suoliston tai mahalaukun verenvuoto
- itsemurha-ajatukset tai -käyttäytyminen.

Tuntemattomat haittavaikutukset (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- vaikea allerginen reaktio (oireisiin saattaa kuulua kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus, joka voi johtaa hengitys- tai nielemisvaikeuksiin).

Jos olet 65-vuotias tai sitä vanhempi, voit olla suuremmassa vaarassa saada komplikaationa vaikean ripulin, pahoinvointia ja oksentelua. Jos suolisto-ongelmat ovat vaikeita, keskustele lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Otezla-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, taittavassa levyssä tai rasiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat lääkepakkauksen vahingoittuneen tai huomaat siinä aiemman avaamisen merkkejä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Otezla sisältää

Vaikuttava aine on apremilasti.

- Otezla 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg apremilastia.
- Otezla 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg apremilastia.
- Otezla 30 mg tabletit, kalvopäällysteiset: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg apremilastia.

Tabletin ytimen muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.

- Kalvopäällyste sisältää polyvinyylialkoholia, titaanidioksidia (E 171), makrogolia (3350), talkkia ja punaista rautaoksidia (E 172).
- 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää lisäksi keltaista rautaoksidia (E 172).
- 30 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää lisäksi keltaista rautaoksidia (E 172) ja mustaa rautaoksidia (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Otezla 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, vinoneliön muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”APR” ja vastakkaiselle puolelle ”10”.

Otezla 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on ruskea, vinoneliön muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”APR” ja vastakkaiselle puolelle ”20”.

Otezla 30 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on beige, vinoneliön muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”APR” ja vastakkaiselle puolelle ”30”.

Pakkauskoot

- Hoidonaloituspakkaus on taitettava levy, joka sisältää 27 kalvopäällysteistä tablettia: 4 x 10 mg:n tablettia, 4 x 20 mg:n tablettia ja 19 x 30 mg:n tablettia.
- Yhden kuukauden normaali pakkaus sisältää 56 x 30 mg:n kalvopäällysteistä tablettia.
- Kolmen kuukauden normaali pakkaus sisältää 168 x 30 mg:n kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Yksityiskohtaista ja päivitettyä tietoa tästä lääkkeestä on saatavissa skannaamalla ulkopakkaukseen merkitty QR-koodi älypuhelimella. Samat tiedot ovat saatavissa myös seuraavasta verkkosivustosta: www.otezla-eu-pil.com.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.