

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apremilast Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Apremilast Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Apremilast Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Apremilast Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg apremilastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Apremilast Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg apremilastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 116 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Apremilast Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg apremilastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 174 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Apremilast Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hennon vaaleanpunainen, soikea, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 8 mm ja leveys 4 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”AM” ja toiselle puolelle ”10”.

Apremilast Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanruskea, soikea, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 10 mm ja leveys noin 5 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”AM” ja toiselle puolelle ”20”.

Apremilast Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, soikea, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 11 mm ja leveys noin 6 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu ”AM” ja toiselle puolelle ”30”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Psoriaasiartriitti

Apremilast Sandoz yksinään tai yhdistelmänä tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden

(DMARD-lääkkeiden) kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden aktiivisen psoriaasiartriitin hoitoon, jos vaste aiempaan DMARD-hoitoon ei ole ollut riittävä tai jos potilas ei ole sietänyt aiempaa DMARD-hoitoa (ks. kohta 5.1).

Psoriaasi

Apremilast Sandoz 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 siedä tällaisia hoitoja.

Behçetin tauti

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

4.2 Annostus ja antotapa

Apremilast Sandoz -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 on titrattava hoidon alussa seuraavan taulukon 1 mukaisesti. Annosta ei tarvitse ensimmäisen titrauksen jälkeen titrata uudelleen.

Taulukko 1. Annostitraus aikataulu

Päivä 1	Päivä 2		Päivä 3		Päivä 4		Päivä 5		Päivä 6 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 on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vain vähän aikaa, unohtunutta annosta ei oteta ja seuraava annos otetaan tavalliseen aikaan.

Avaintutkimuksissa suurimman kohenemisen todettiin tapahtuvan 24:n ensimmäisen hoitoviikon aikana psoriaasiartriitin ja psoriaasin kohdalla ja 12:n ensimmäisen hoitoviikon aikana Behçetin taudin kohdalla. Jos hoidosta ei ole tämän ajanjakson jälkeen havaittu hyötyä, hoidon lopettamista on harkittava. Potilaan hoitovastetta on arvioitava säännöllisesti.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen muuttaminen 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 on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa. Apremilastiannoksen alkuvaiheen titrauksessa suositellaan tässä potilasryhmässä noudattamaan vain taulukossa 1 esitettyä aamu-aikataulua ja ilta-annokset jätetään ottamatta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annoksen muuttaminen 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

Apremilast Sandoz on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kalvopäällysteen vaurioitumisen välttämiseksi tabletit on nieltävä kokonaisina, ja ne voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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 markkinoilletulon 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

Apremilastiin liittyy psyykkisten häiriöiden, kuten unettomuuden ja masennuksen, suurentunut riski. Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä, 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 potilas kertoo 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 potilaalla on uusia tai pahenevia psyykkisiä oireita tai itsemurha-ajatuksia tai havaitaan itsemurhayritys, apremilastihoidon lopettaminen on suositeltavaa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Apremilast Sandoz -annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Alipainoiset potilaat

Jos potilas on alipainoinen hoitoa aloitettaessa, hänen painoaan on tarkkailtava säännöllisesti. Jos potilaan paino laskee selittämättömästi ja kliinisesti merkittävästi, lääkärin on tutkittava potilas ja hoidon lopettamista on harkittava.

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 pienensi systeemistä apremilastialtistusta, 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 pienentää apremilastialtistusta ja saattaa heikentää kliinistä vastetta.

Apremilastia on annettu kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti paikallishoitojen (kuten kortikosteroidivalmisteiden, kivihiilitervasampoon 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, on käytettävä tehokasta ehkäisyä raskauden välttämiseksi hoidon aikana.

Raskaus

Apremilastin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.

Apremilastin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Apremilastin vaikutuksia tiineyteen tällä hetkellä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta suuremmilla annoksilla olivat keskenmeno alkio-/sikiövaikheessa 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 ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, minkä vuoksi apremilastia ei pidä käyttää imetyksen 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 koneiden käyttökykyyn

Apremilastilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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.

Maha-suolikanavan haittavaikutukset ilmaantuivat yleensä hoidon 2:n ensimmäisen viikon aikana ja ne hävisivät tavallisesti 4 viikon kuluessa.

Todetut yliherkkyysreaktiot 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) apremilastiryhmissä ja yhdessä vaiheen III BD-tutkimuksessa (n = 207) raportoituihin esiintymistiheyyksiin (taulukossa 2 esitetään esiintymistiheys näissä aineistoissa todetuista esiintymistiheyksistä suuremman mukaan).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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*
Immuunijärjestelmä	Melko harvainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen*
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
		Masennus
	Melko harvainen	Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ^{*, a}
	Yleinen	Migreeni*
		Jännityspäänsärky*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli*
		Pahoinvointi*
	Yleinen	Oksentelu*
		Dyspepsia
		Tihentynyt ulostustarve
		Ylävatsakipu*
Melko harvinainen	Ruokatorven refluksitauti	
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Ihottuma
		Nokkosihottuma
	Tuntematon	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	Selkäkipu*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painon lasku

* Vähintään yksi näistä raportoiduista haittavaikutuksista oli vakava

^a Esiintymistiheys raportoitu yleiseksi psoriaasiartriitissa ja psoriaasissa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Psyykkiset häiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu melko harvinaisia itsemurha-ajatus- ja -käyttäytymistapauksia, ja markkinoilletulon 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 haittavaikutukseksi katsottavan painon laskun vuoksi.

Ks. kohdasta 4.4 lisävaroitusta, jos potilas on alipainoinen hoitoa aloitettaessa.

Erityispotilasryhmät

Ääkkäät potilaat

Valmisteen markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella ≥ 65 -vuotiaiden ääkkäiden 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 haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 haittavaikutusten oireiden tai löydösten havaitsemiseksi sekä asianmukaista oireenmukaista hoitoa. Yliannostustapauksessa suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Apremilasti on suun kautta otettava pienimolekyylinen fosfodiesteriäsi 4:n (PDE4:n) estäjä, joka toimii solunsisäisesti muuntamalla tulehdusta edistävien ja estävien välittäjäaineiden verkostoa. PDE4 on sykliselle adenosinimonofosfaatille (cAMP:lle) spesifinen fosfodiesteriäsi ja dominoiva fosfodiesteriäsi 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 ilmentymistä. cAMP vaikuttaa myös tulehdusta estävien sytokiinien, kuten IL-10:n, määrään. 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 pitoisuuksia plasman proteiineissa merkittävästi, muttei estänyt näitä täysin. Neljäkymmenen apremilastihoitoviikon jälkeen IL-17- ja IL-23-pitoisuudet plasman proteiineissa olivat pienentyneet ja IL-10-pitoisuus oli suurentunut. Apremilasti pienensi kliinisissä tutkimuksissa psoriaasia sairastavien potilaiden epidermaalisten iholeesioiden paksuutta, tulehdussolujen infiltraatiota ja tulehdusta edistävien geenien ilmentymistä, indusoitava 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 suun haavaumien määrällä mitatun kliinisen tehon välillä oli merkittävä positiivinen yhteys.

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 asetelmaltaan samankaltaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3) aikuisilla potilailla, joilla oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa 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 vakaiden annosten 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 interfalangeaalinivelten (DIP-nivelten) artriitti (6,2 %), mutiloiva artriitti (2,7 %) ja hallitseva spondyliitti (2,1 %). Tutkimuksiin otettiin mukaan 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 nivelaristus ja -turvotus ei ollut vähentynyt vähintään 20 % viikolla 16, hänen katsottiin tutkimusasetelman 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 siirtyivät käyttämään apremilastia 20 mg:n tai 30 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa. 52 viikon hoidon jälkeen potilailla oli mahdollisuus jatkaa 20 mg:n tai 30 mg:n apremilastiannoksella PALACE 1-, PALACE 2- ja PALACE 3 -tutkimusten pitkäaikaisissa avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä enintään 5 hoitovuoteen (260 viikkoon) asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosentiosuus, 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 tiedot) 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

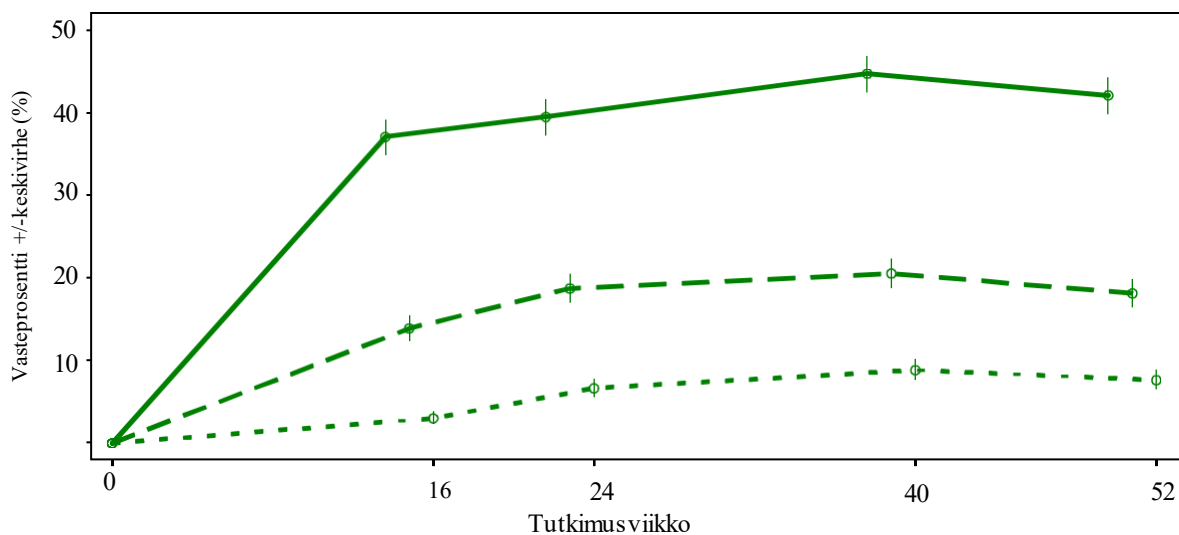
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		YHTEENSÄ	
	Lume- lääke +/- DMARD N = 168	Apremi- lasti 30 mg x 2 +/- DMARD N = 168	Lume- lääke +/- DMARD N = 159	Apremi- lasti 30 mg x 2 +/- DMARD N = 162	Lume- lääke +/- DMARD N = 169	Apremi- lasti 30 mg x 2 +/- DMARD N = 167	Lume- lääke +/- DMARD N = 496	Apremi- lasti 30 mg x 2 +/- 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

^a N = 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*)



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

Päätetapahtuma ACR 20 ACR 50 ACR 70

*NRI: Vastetiedon puuttumisen tulkitseminen vasteettomuudeksi (non-responder imputation). Tutkittavat, jotka vetäytyivät tutkimuksesta ennen vasteen määrittämisaikaa tai joiden tiedot eivät riittäneet vasteen varmaan määrittämiseen 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 näistä 375 potilaasta 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 spondyliittia 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. Potilailla, jotka jatkoivat apremilastihoitoa, johon heidät oli satunnaistettu tutkimuksen alussa, DAS28 (CRP) -pisteet ja PsARC-vaste olivat säilyneet myös viikolla 52.

Apremilastihoitoa saavilla potilailla havaittiin viikoilla 16 ja 24 kohenemia psoriaasiartriitin perifeeristä aktiivisuutta osoittavissa muuttujissa (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti) sekä psoriaasin iho-oireissa. Potilailla, jotka jatkoivat apremilastihoitoa, johon heidät oli satunnaistettu tutkimuksen alussa, nämä kohenemat olivat säilyneet 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 merkittävää kohenemista 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 yhteisanalyyseissä 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. Potilailla, jotka jatkoivat apremilastihoitoa, johon heidät oli satunnaistettu tutkimuksen alussa, fyysisen toimintakyvyn koheneminen ja FACIT-F-pisteiden paraneminen olivat säilyneet viikolla 52.

Fyysisen toimintakyvyn koheneminen 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 keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavaa potilasta. Potilaiden affisioituneen alueen osuus kehon pinta-alasta (body surface area, BSA) oli $\geq 10\%$, psoriaasin

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 asetelmat 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 (lumekontroloitu 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 kivihilitervasampoon 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 30 mg:n apremilastiannoksella ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimusten avoimissa pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa yhteensä enintään 5 hoitovuoteen (260 viikkoon) 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 (ei ihomuutoksia) tai 1 (minimaaliset ihomuutokset) 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). Affisioituneen alueen osuus kehon pinta-alasta 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); 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 (ei ihomuutoksia) tai 1 (minimaaliset ihomuutokset) 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 kliinisen tilanteen kohenemistä. Apremilastihoidosta todettiin hyötyä lisäksi psoriaasin moniin ilmentymiin, kuten kutinaan, kynsipsoriaasiin, 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 x 2*	Lumelääke	Apremilasti 30 mg x 2*
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 (ei ihomuutoksia) tai 1 (minimaaliset ihomuutokset), 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-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 vasteprosentit 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. Vaikutuksen säilyminen tutkittavilla, jotka satunnaistettiin viikolla 0 saamaan apremilasti 30 mg -hoitoa kaksi kertaa vuorokaudessa ja satunnaistettiin uudelleen jatkamaan apremilasti 30 mg -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 tutkittavat, jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan apremilasti 30 mg -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 apremilasti 30 mg -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 PASI-75-vasteen menettämisen ajan mediaani 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 viikolla 32 todettujen PASI-pisteiden 50 %:n huononemisen ajan mediaani 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). Uudelleenhoitoon kesto vaihteli tutkimusasetelman 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 apremilastihoitoon lisäksi käytössä oli paikallis- ja/tai valohoito.

ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimuksissa apremilastia saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 kynsipsoriaasin merkittävää lievittymistä (vähentymistä) 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 lievittymisen jatkuneen edelleen.

ESTEEM 1- ja ESTEEM 2 -tutkimuksissa apremilastia saaneilla potilailla todettiin viikolla 16 vähintään keskivaikean päänahan psoriaasin (ScPGA-arvo ≥ 3) merkittävää lievittymistä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, mikä mitattiin niiden potilaiden osuudella, jotka saivat viikolla 16 ScPGA-arvon 0 (ei ihomuutoksia) tai 1 (minimaaliset ihomuutokset) ($p < 0,0001$ kummassakin tutkimuksessa). Lievittymä yleensä säilyi, jos potilas satunnaistettiin uudelleen saamaan apremilastia viikot 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 saamaan 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, kohenemat PASI-pisteissä, affisioituneen alueen osuudessa kehon pinta-alasta ja kutinan, kynsioireiden ja elämänlaadun muuttujissa säilyivät yleisesti ottaen enintään 5 hoitovuoteen asti.

Apremilastin pitkäaikaisturvallisuutta 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 oli 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 %), lisäkivistulehdus (2,4 %) ja vaskulaarisia oireita (1,4 %). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli vaikea BD. Vaikeaa BD:tä sairastaviksi määriteltiin potilaat, joilla oli aktiivinen keskeinen elinvario (esimerkiksi meningoencefaliitti 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 (lumekontrolloitu vaihe) ja viikosta 12 viikkoon 64 kaikki potilaat saivat apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa (aktiivihoitovaihe). 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 seulonta- ja satunnaistamishetkellä vähintään kaksi suun haavaumaa: lähtötilanteessa suun haavaumien määrän keskiarvo oli 4,2 apremilastiryhmässä ja 3,9 lumelääkeryhmässä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli suun haavaumien määrän käyrän alapuolella oleva pinta-ala (AUC) 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 yhdelläkään käynnillä vähintään 6 lisäviikon ajan 12 viikon lumekontrolloidussa 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 klinikon 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)

Pääte tapahtuma^a	Lumelääke N = 103	Apremilasti 30 mg x 2 N = 104
Suun haavaumien määrän AUC ^b lähtötasosta viikolle 12 (MI)	LS-keskiarvo 222,14	LS-keskiarvo 129,54
Suun haavaumien kivun muutos lähtötasosta VAS-asteikolla mitattuna ^c viikolla 12 (MMRM)	LS-keskiarvo -18,7	LS-keskiarvo -42,7
Sellaisten tutkittavien osuus, jotka saavuttavat suun haavaumien paranemisen (ei suun haavaumia) viikolle 6 mennessä ja joilla ei ole suun haavaumia yhdelläkään käynnillä vähintään 6 lisäviikon ajan 12 viikon lumelääkekontrolloidussa hoitovaiheessa	4,9 %	29,8 %
Mediaaniaika (viikkoina) suun haavaumien paranemiseen lumekontrolloidun hoitovaiheen aikana	8,1 viikkoa	2,1 viikkoa
Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin täydellinen suun haavaumavaste viikolla 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin osittainen suun haavaumavaste ^d viikolla 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = hoitoaie (intent to treat), LS = pienin neliösumma (least squares), MI = moni-imputointi (multiple imputation), MMRM = toistomittausten sekamalli (mixed-effects model for repeated measures), NRI = vastetiedon puuttumisen tulkitseminen vasteettomuudeksi (non-responder imputation), x 2 = kahdesti vuorokaudessa.

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

^b AUC = käyrän alapuolella oleva pinta-ala (Area Under the Curve).

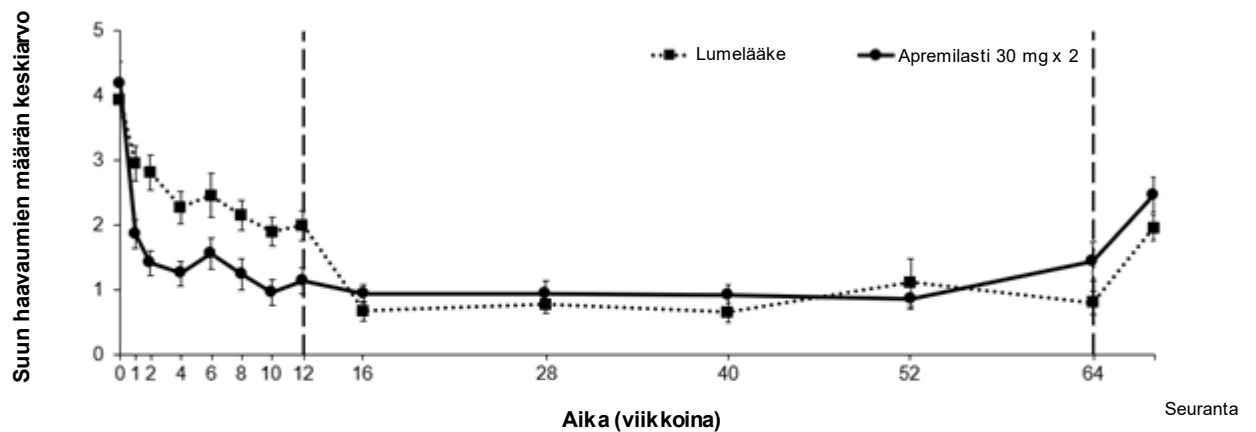
^c VAS = kipujana (Visual Analog Scale), 0 = ei kipua, 100 = pahin mahdollinen kipu.

^d Osittainen suun haavaumavaste = suun haavaumien määrä vähentynyt ≥ 50 % lähtötalanteen jälkeen (eksploratiivinen analyysi), nimellinen p-arvo – < 0,0001.

Niistä 104 potilaasta, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan apremilastia 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 pieneneminen havaittiin apremilasti 30 mg x 2 -hoitoryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna jokaisella käynnillä jo viikolla 1 ja aina viikolle 12 asti. Potilailla, joita hoidettiin jatkuvasti apremilastilla ja jotka pysyivät tutkimuksessa, suun haavaumien tilanteen koheneminen ja suun haavaumakivun väheneminen säilyivät aina viikolle 64 (kuvat 2 ja 3).

Niistä potilaista, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan apremilastia 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)
Apremilasti 30 mg x 2, 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)

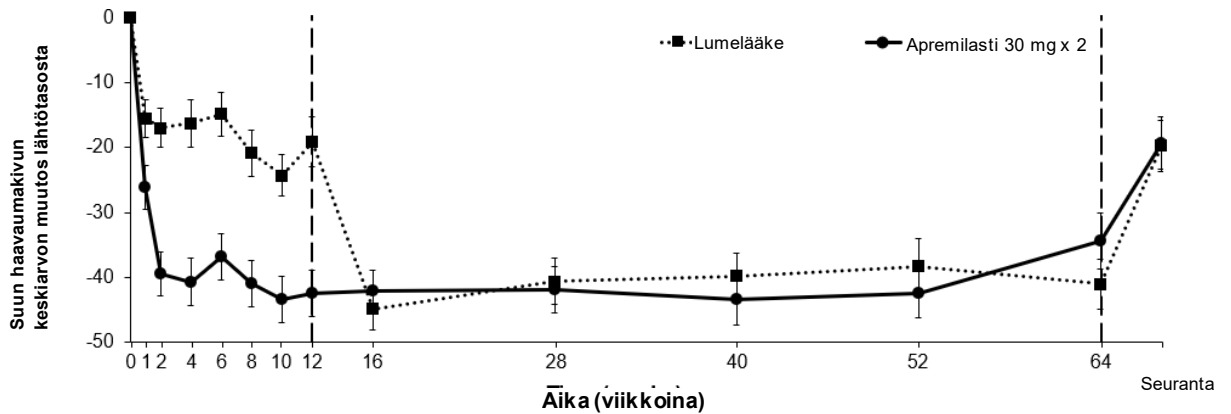
ITT = hoitoaie (intent to treat), DAO = tiedot kuten havaittu (Data As Observed).

Huom. Lumelääke tai apremilasti 30 mg x 2 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)
Apremilasti 30 mg x 2, 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)

ITT = hoitoaie (intent to treat), DAO = tiedot kuten havaittu (Data As Observed).

Huom. Lumelääke tai apremilasti 30 mg x 2 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.

Kohenemat Behçetin taudin kokonaisaktiivisuudessa

Apremilasti 30 mg kahdesti vuorokaudessa johti merkitsevään taudin kokonaisaktiivisuuden vähenemiseen lumelääkkeeseen verrattuna, mikä osoitti BSAS:n ($p < 0,0001$) ja BDCAF:n (BDCAI, potilaan käsitys taudin aktiivisuudesta ja kliinikon yleiskäsitys taudin aktiivisuudesta; kunkin kolmen komponentin p -arvo $\leq 0,0335$) keskiarvojen muutos lähtötasosta viikolla 12.

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

Elämänlaadun paraneminen

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

Niillä potilailla, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan apremilastia 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja jotka pysyivät tutkimuksessa, BD:hen liittyvän elämänlaadun paraneminen 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}) huippupitoisuuteen plasmassa (C_{max}) on noin 2,5 h. Apremilastin farmakokinetiikka on lineaarinen. Systeminen altistus suurenee 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 tyhjään 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, ja CYP1A2 ja CYP2A6 osallistuvat siihen 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). Apremilastialtistus pienenee, kun apremilastia annetaan samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusoijan rifampisiin kanssa, mikä on odotettavissa, koska apremilasti on CYP3A4:n substraatti.

Apremilasti ei ole sytokromi P450 -entsyymien estäjä eikä indusoi *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 ($IC_{50} > 50 \mu\text{m}$) *in vitro*. Kliinisesti oleellisia P-glykoproteiinivälitteisiä lääkeyhteisvaikutuksia ei kuitenkaan oletettavasti esiinny.

Apremilastilla on *in vitro* vähäinen estävä vaikutus tai ei lainkaan estävää vaikutusta ($IC_{50} > 10 \mu\text{m}$) 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. Apremilastialtistus 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 muuttaminen 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 keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ($e\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai kreatiinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) apremilastiannos on pienennettävä 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 muuttaminen 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 tarsialien 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 ≥ 80 mg/kg/vrk ($\geq 4,0$ kertaa kliininen altistus) havaittiin poikasten peri- ja postnataalisten kuolemien lisääntymistä sekä poikasten painon laskua ensimmäisellä imetysviikolla. Apremilastiin liittyneitä vaikutuksia tiineysajan pituuteen, tiineiden hiirten lukumäärään gestaatiivaiheen 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 paino oli pienempi ja elinkelpoisuus heikentynyt) ja/tai puutteisiin emon antamassa hoidossa (maidon puuttuminen poikasten mahasta oli yleisempää). Kaikki vaikutukset kehitykseen havaittiin postnataalisen jakson ensimmäisen viikon aikana; apremilastiin liittyviä vaikutuksia ei todettu muuna 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

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910 (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Punainen rautaoksidi (E172)

Apremilast Sandoz 20 mg sisältää lisäksi keltaista rautaoksidia (E172).

Apremilast Sandoz 30 mg sisältää lisäksi keltaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Apremilast Sandoz 10 mg, 20 mg, 30 mg kalvopäällysteiset tabletit (aloituspakkaus)

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

Yksittäispakatuissa Al/PVC-läpipainopakkauksissa on 27 x1 kalvopäällysteistä tablettia (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Apremilast Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Al/PVC-läpipainopakkauksissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkauskoot 56, 168 ja 196 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakatuissa Al/PVC-läpipainopakkauksissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkauskoot 56 x 1, 168 x 1 ja 196 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Apremilast Sandoz 10 mg, 20 mg, 30 mg: 42202

Apremilast Sandoz 30 mg: 42203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apremilast Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter
Apremilast Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter
Apremilast Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Apremilast Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg apremilast.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 58 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Apremilast Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg apremilast.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 116 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Apremilast Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg apremilast.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 174 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Apremilast Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter
Ljusrosa, oval, filmdragerad tablett utan brytskåra, ca 8 mm lång och 4 mm bred, märkt med "AM" på ena sidan och "10" på den andra sidan.

Apremilast Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter
Ljusbrun, oval, filmdragerad tablett utan brytskåra, ca 10 mm lång och 5 mm bred, märkt med "AM" på ena sidan och "20" på den andra sidan.

Apremilast Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter
Rosa, oval, filmdragerad tablett utan brytskåra, ca 11 mm lång och 6 mm bred, märkt med "AM" på ena sidan och "30" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Psoriasisartrit

Apremilast Sandoz, ensamt eller i kombination med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), är avsett för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare DMARD-behandling (se avsnitt 5.1).

Psoriasis

Apremilast Sandoz är avsett för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling, inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

Behçets sjukdom

Apremilast Sandoz är avsett för behandling av vuxna patienter med munsår på grund av Behçets sjukdom som är aktuella för systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Apremilast Sandoz ska initieras av specialister med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis, psoriasisartrit eller Behçets sjukdom.

Dosering

Rekommenderad dos av apremilast är 30 mg peroralt två gånger dagligen med ca 12 timmars mellanrum (morgon och kväll), utan födo restriktioner. Det behövs ett schema för initial titrering såsom visas nedan i tabell 1. Det behövs ingen förnyad titrering efter den initiala titreringen.

Tabell 1. Dos titreringschema

Dag 1	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 och därefter	
FM	FM	EM	FM	EM	FM	EM	FM	EM	FM	EM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Om patienten glömmer en dos ska nästa dos tas så snart som möjligt. Om det nästan är tid för nästa dos ska den glömda dosen inte tas och nästa dos tas vid vanlig tid.

I de pivotala kliniska prövningarna observerades den största förbättringen inom de första 24 veckorna av behandling för aktiv psoriasisartrit och psoriasis, och inom de första 12 veckorna av behandling för Behçets sjukdom. Om en patient inte uppvisar tecken på terapeutisk nytta efter denna tidsperiod bör behandlingen omprövas. Patientens svar på behandling bör utvärderas regelbundet.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Det behövs ingen dosjustering för denna patientpopulation (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Dosen av apremilast ska reduceras till 30 mg en gång dagligen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på mindre än 30 ml per minut beräknat med Cockcroft-Gaults ekvation). Vid initial dositering i denna grupp rekommenderas att apremilast titreras genom att enbart använda det förmiddagsschema som anges i tabell 1 och att eftermiddagsdoserna hoppas över (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för apremilast för barn i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Apremilast Sandoz är avsett för oral användning. De filmdragerade tablettorna ska sväljas hela för att undvika att filmdrageringen skadas, och de kan tas antingen med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Diarré, illamående och kräkningar

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om svår diarré, illamående och kräkningar förknippat med apremilast. De flesta fallen inträffade inom de första behandlingsveckorna. Vissa fall krävde sjukhusinläggning. Patienter som är 65 år eller äldre kan ha en högre risk för komplikationer. Om patienten utvecklar svår diarré, illamående eller kräkningar kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen med apremilast.

Psykiska störningar

Apremilast är förknippat med en ökad risk för psykiska störningar som sömnlöshet och depression. Förekomst av suicidala tankar och beteenden, inklusive självmord, har observerats hos patienter med eller utan tidigare depression (se avsnitt 4.8). Riskerna och nyttan med att inleda eller fortsätta en behandling med apremilast ska beaktas noga om patienter redogör för tidigare eller befintliga psykiska symtom eller om samtidig behandling med andra läkemedel som kan orsaka psykiska händelser planeras. Patienter och vårdgivare ska instrueras att meddela den förskrivande läkaren om eventuella förändringar avseende beteende eller humör samt om suicidala tankar. Om patienter drabbas av nya eller försämrade psykiska symtom, eller om suicidala tankar eller självmordsförsök identifieras bör behandlingen med apremilast avbrytas.

Gravt nedsatt njurfunktion

Dosen av Apremilast Sandoz ska reduceras till 30 mg en gång dagligen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Underviktiga patienter

Patienter som är underviktiga när behandlingen påbörjas ska få sin vikt kontrollerad regelbundet. Vid oförklarlig och kliniskt signifikant viktförlust ska dessa patienter utvärderas av läkare, och man bör överväga att avbryta behandlingen.

Laktosinnehåll

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av en stark inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzym, rifampicin, resulterade i minskad systemisk exponering av apremilast, vilket kan leda till förlust av effekt av apremilast.

Därför rekommenderas inte användning av starka inducerare av CYP3A4-enzym (t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört) tillsammans med apremilast.

Samtidig administrering av apremilast med flera doser av rifampicin resulterade i en minskning av ytan under koncentrations-tidskurvan (AUC) och maximal serumkoncentration (C_{max}) för apremilast med cirka 72 % respektive 43 %. Apremilastexponeringen minskar vid administrering tillsammans med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin) och kan leda till minskat kliniskt svar.

I kliniska studier har apremilast administrerats samtidigt som topikal behandling (däribland kortikosteroider, schampo innehållande stenkoltjära och hårbottenpreparat innehållande salicylsyra) och UVB-fototerapi.

Det förekom ingen kliniskt betydelsefull interaktion mellan ketokonazol och apremilast. Apremilast kan administreras tillsammans med en potent CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol.

Det förekom ingen farmakokinetisk interaktion mellan apremilast och metotrexat hos patienter med psoriasisartrit. Apremilast kan administreras tillsammans med metotrexat.

Det förekom ingen farmakokinetisk interaktion mellan apremilast och orala preventivmedel innehållande etinylestradiol och norgestimat. Apremilast kan administreras tillsammans med orala preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Graviditet ska uteslutas innan behandling påbörjas. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod för att förhindra graviditet under behandling.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av apremilast hos gravida kvinnor.

Apremilast är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Effekterna av apremilast på graviditet inkluderade embryofetal förlust hos mus och apa, samt minskade fostervikter och försenad ossifikation hos mus vid doser högre än nuvarande rekommenderad högsta humana dos. Inga sådana effekter observerades när exponeringen hos djur var 1,3 gånger den kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Amning

Apremilast detekterades i mjölk hos lakterande möss (se avsnitt 5.3). Det är okänt om apremilast eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och därför ska apremilast inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga för människa. I djurstudier på mus observerades inga negativa effekter på fertiliteten hos hanar vid exponeringsnivåer på 3 gånger klinisk exponering och hos honor

vid exponeringsnivåer på 1 gång per klinisk exponering. Se avsnitt 5.3 beträffande prekliniska fertilitetsdata.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Apremilast har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna av apremilast vid PsA och psoriasis är rubbningar i magtarmkanalen, däribland diarré (15,7 %) och illamående (13,9 %). De övriga vanligaste rapporterade biverkningarna omfattar övre luftvägsinfektioner (8,4 %), huvudvärk (7,9 %) och spänningshuvudvärk (7,2 %) och är oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med apremilast vid Behçets sjukdom är diarré (41,3 %), illamående (19,2 %), huvudvärk (14,4 %), övre luftvägsinfektion (11,5 %), smärta i övre buken (8,7 %), kräkningar (8,7 %) och ryggsmärta (7,7 %) och är oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

De gastrointestinala biverkningarna inträffade vanligen inom de 2 första behandlingsveckorna och blev normalt bättre inom 4 veckor.

Det är mindre vanligt att överkänslighetsreaktioner observeras (se avsnitt 4.3).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerades hos patienter som behandlades med apremilast anges nedan efter organsystem (SOC) och frekvens för alla biverkningar. Inom varje organsystem och frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna bestämdes baserat på data från det kliniska utvecklingsprogrammet för apremilast och erfarenheter efter godkännandet för försäljning. Biverkningsfrekvenserna är de som rapporterades i behandlingsarmarna med apremilast i de fyra fas III-studierna på psoriasisartrit (PsA) (n=1 945) eller de två fas III-studierna på psoriasis (n=1 184), och i fas III-studien på Behçets sjukdom (n=207) (högsta frekvensen från någon av datapoolerna presenteras i tabell 2).

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Sammanfattning av biverkningar vid psoriasisartrit (PsA), psoriasis och Behçets sjukdom

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion ^a
	Vanliga	Bronkit
		Nasofaryngit*
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt aptit*
Psykiska störningar	Vanliga	Sömlöshet
		Depression
	Mindre vanliga	Suicidala tankar och beteenden
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk*, ^a
	Vanliga	Migrän*
		Spänningshuvudvärk*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré*
		Illamående*
	Vanliga	Kräkningar*
		Dyspepsi
		Täta tarmtömningar
		Övre buksmärta*
		Gastroesofageal refluxsjukdom
	Mindre vanliga	Magtarmblödning
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag
		Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar och provtagningar	Mindre vanliga	Viktninskning

*Minst en av dessa biverkningar rapporterades som allvarlig

^a Frekvensen rapporterades som vanlig i PsA och psoriasis

Beskrivning av utvalda biverkningar

Psykiska störningar

I kliniska studier och efter marknadsförandet har mindre vanliga fall av suicidala tankar och beteenden rapporterats, medan fullbordat självmord har rapporterats efter marknadsförandet. Patienter och vårdgivare ska instrueras att meddela den förskrivande läkaren om eventuella suicidala tankar skulle förekomma (se avsnitt 4.4).

Viktförlust

Patientvikt mättes rutinmässigt i kliniska studier. Den genomsnittliga observerade viktförlusten hos patienter med PsA eller psoriasis som behandlades i upp till 52 veckor med apremilast var 1,99 kg. Totalt 14,3 % av de patienter som fick apremilast hade en observerad viktförlust på 5–10 %, medan 5,7 % av de patienter som fick apremilast hade en observerad viktförlust som var större än 10 %. Ingen av dessa patienter fick uppenbara kliniska konsekvenser till följd av viktförlust. Totalt 0,1 % av de patienter som behandlades med apremilast avbröt behandlingen på grund av biverkningen viktminskning. Den genomsnittliga observerade viktminskning hos patienter med Behçets sjukdom som behandlats med apremilast i 52 veckor var 0,52 kg. Totalt 11,8 % av patienterna som får apremilast observerade en viktminskning på mellan 5–10 %, medan 3,8 % av patienterna som får apremilast observerade en viktminskning på mer än 10 %. Ingen av dessa patienter hade uppenbara kliniska följder på grund av viktminskning. Ingen av patienterna avbröt studien på grund av biverkning av viktminskning.

Se ytterligare varning i avsnitt 4.4 för patienter som är underviktiga i början av behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Erfarenhet efter marknadsföring visar att äldre patienter ≥ 65 år kan ha en högre risk för komplikationer som svår diarré, illamående och kräkningar (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerheten för apremilast har inte utvärderats hos patienter med PsA, psoriasis- eller Behçets sjukdom med nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

I de kliniska studierna hos patienter med PsA, psoriasis eller Behçets sjukdom var säkerhetsprofilen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion jämförbar med den hos patienter med normal njurfunktion. Säkerheten för apremilast har inte utvärderats i de kliniska studierna hos patienter med PsA, psoriasis eller Behçets sjukdom med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Apremilast studerades hos friska försökspersoner med en högsta total daglig dos på 100 mg (som gavs som 50 mg två gånger dagligen) i 4,5 dagar utan tecken på dosbegränsande toxiciteter. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in. Vid överdosering rekommenderas symtomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel,
ATC-kod: L04AA32

Verkningsmekanism

Apremilast, en oral småmolekylär hämmare av fosfodiesteras 4 (PDE4), verkar intracellulärt genom att modulera ett nätverk av proinflammatoriska och antiinflammatoriska mediatorer. PDE4 är ett cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP)-specifikt PDE och det PDE som dominerar i inflammatoriska celler. PDE4-hämning ökar de intracellulära cAMP-nivåerna, vilket i sin tur nedreglerar det inflammatoriska svaret genom att modulera uttrycket av TNF- α , IL-23, IL-17 och andra inflammatoriska cytokiner. Cykliskt AMP modulerar också nivåerna av antiinflammatoriska cytokiner såsom IL-10. Dessa pro- och antiinflammatoriska mediatorer har visats vara delaktiga i psoriasisartrit och psoriasis.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier hos patienter med psoriasisartrit modulerade apremilast signifikant, men hämmade inte helt, plasmaproteinnivåerna av IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 och TNF- α . Efter 40 veckors behandling med apremilast sågs en minskning av plasmaproteinnivåerna av IL-17 och IL-23 och en ökning av IL-10. I kliniska studier hos patienter med psoriasis minskade apremilast epidermal tjocklek i hud med lesion, infiltration av inflammatoriska celler och uttryck av proinflammatoriska gener, inklusive dem för inducerbart kväveoxidsyntas (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 och IL-8. I kliniska studier av patienter med Behçets sjukdom som behandlades med apremilast fanns det en betydande positiv koppling mellan ändringen i plasma TNF α och klinisk effekt, uppmätt såsom antalet munsår.

Apremilast som administrerades i doser på upp till 50 mg två gånger dagligen förlängde inte QT-intervallet hos friska försökspersoner.

Klinisk effekt och säkerhet

Psoriasisartrit

Säkerhet och effekt för apremilast utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenterstudier (studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3) med likartad design på vuxna patienter med aktiv PsA (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) trots tidigare behandling med småmolekylära eller biologiska DMARDs. Totalt 1 493 patienter randomiserades och behandlades med antingen placebo, apremilast 20 mg eller apremilast 30 mg som gavs oralt två gånger dagligen.

Patienterna i dessa studier hade haft en diagnostiserad PsA i minst 6 månader. I PALACE 3 krävdes även en kvalificerande psoriatisk hudlesion (minst 2 cm i diameter). Apremilast användes som monoterapi (34,8 %) eller i kombination med stabila doser av småmolekylära DMARDs (65,2 %). Patienterna fick apremilast i kombination med ett eller flera av följande läkemedel: metotrexat (MTX ≤ 25 mg/vecka, 54,5 %), sulfasalazin (SSZ ≤ 2 g/dag, 9,0 %) och leflunomid (LEF ≤ 20 mg/dag, 7,4 %). Samtidig behandling med biologiska DMARDs, inklusive TNF-hämmare, var inte tillåtet. Patienter med varje subtyp av PsA rekryterades i de tre studierna, inklusive symmetrisk polyartrit (62,0 %), asymmetrisk oligoartrit (26,9 %), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (6,2 %), mutilerande artrit (2,7 %) och övervägande spondylit (2,1 %). Patienter med preexisterande entesopati (63 %) eller preexisterande daktylit (42 %) rekryterades. Totalt 76,4 % av patienterna hade tidigare behandlats med enbart småmolekylära DMARDs, och 22,4 % av patienterna hade tidigare behandlats med biologiska DMARDs, vilket inkluderar 7,8 % som hade fått terapivikt med en tidigare biologisk DMARD. Mediandurationen av PsA-sjukdom var fem år.

Baserat på studiedesignen ansågs de patienter vars ömma och svullna leder inte hade förbättrats med minst 20 % vara icke-responders vid vecka 16. Placebobehandlade patienter som ansågs vara icke-responders re-randomiserades 1:1 på ett blindat sätt till att få antingen apremilast 20 mg två gånger dagligen eller 30 mg två gånger dagligen. Vid vecka 24 bytte alla återstående placebo-behandlade patienter till antingen apremilast 20 eller 30 mg två gånger dagligen. Efter 52 veckors behandling kunde patienterna fortsätta med öppen behandling med apremilast 20 mg eller 30 mg under studieförlängningen av PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3. Den totala behandlingstiden var då upp till 5 år (260 veckor).

Det primära effektmåttet var procentandelen patienter som uppnådde ACR 20-svar (American College of Rheumatology) vid vecka 16.

Behandling med apremilast resulterade i signifikanta förbättringar av tecken och symtom på PsA enligt uppskattning med svarkriterierna för ACR 20 jämfört med placebo vid vecka 16. Andelen patienter med ACR 20/50/70 (svar i studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3, samt sammanslagna data för studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3) för apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 16 visas i tabell 3. ACR 20/50/70-svaren kvarstod vid vecka 24. Hos de patienter som initialt randomiserades till behandling med apremilast 30 mg två gånger dagligen bibehölls frekvenserna av ACR 20/50/70-svar till och med vecka 52 i de sammanslagna studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 (figur 1).

Tabell 3. Andel patienter med ACR-svar i studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3, samt sammanslagna studier vid vecka 16

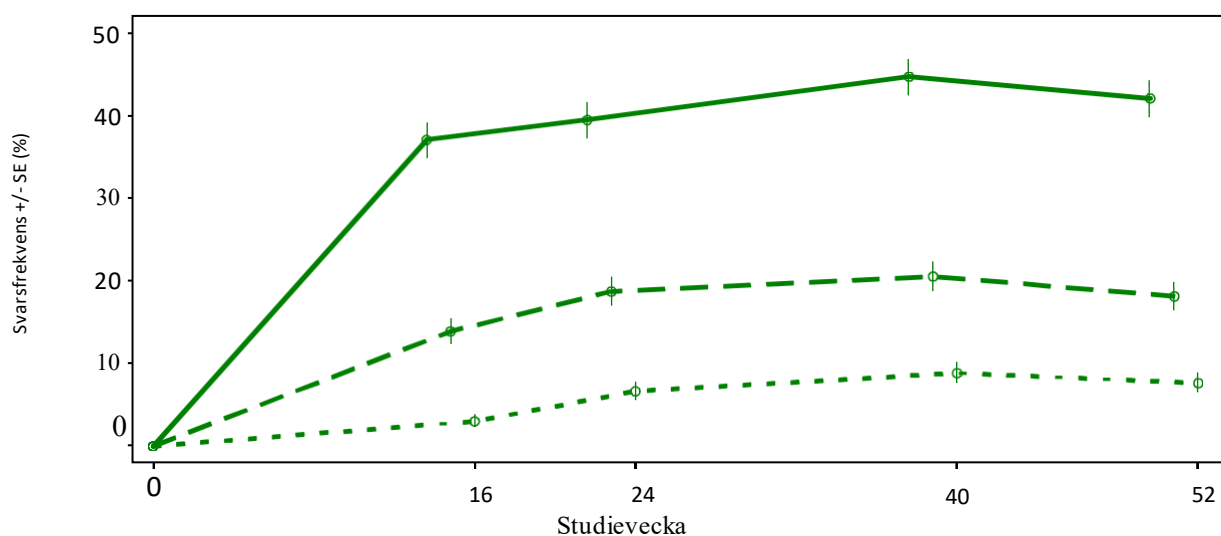
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		SAMMANSLAGNA	
N ^a	Placebo +/- DMARDs N = 168	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N = 168	Placebo +/- DMARDs N = 159	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N = 162	Placebo +/- DMARDs N = 169	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N = 167	Placebo +/- DMARDs N = 496	Apremilast 30 mg två gånger dagligen +/- DMARDs N = 497
ACR 20^a								
Vecka 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3%	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Vecka 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Vecka 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p ≤ 0,01 för apremilast mot placebo

**p ≤ 0,001 för apremilast mot placebo

^a N är antalet patienter som randomiserades och behandlades

Figur 1 Andel svarande som uppnådde ACR 20/50/70 till och med vecka 52 i den sammanslagna analysen av studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 (NRI*)



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

Effektmått ACR 20 ACR 50 ACR 70

*NRI: Imputering av icke-svarande. Försökspersoner som avbröt tidigt, före tidpunkten, och försökspersoner som inte hade tillräckligt med data för ett slutgiltigt fastställande av svarsstatus vid tidpunkten räknas som icke-responders.

Av de 497 patienter som initialt randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen fick 375 patienter (75 %) fortfarande denna behandling vecka 52. Hos dessa patienter var ACR 20/50/70-svaren 57 %, 25 % respektive 11 % vid vecka 52. Av de 497 patienter som initialt randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen gick 375 (75 %) patienter med i studieförlängningen. Av dessa fick 221 patienter (59 %) fortfarande behandling vecka 260. ACR-svaren bibehölls i de öppna studieförlängningarna i upp till 5 år.

De svar som observerades i gruppen som behandlades med apremilast var likartade hos de patienter som fick och inte fick samtliga DMARDs, inklusive MTX. Patienter som tidigare behandlats med DMARDs eller biologiska läkemedel och som fick apremilast uppnådde ett högre ACR 20-svar vid vecka 16 än patienter som fick placebo.

Likartade ACR-svar observerades hos patienter med olika subtyper av PsA, inklusive DIP. Antalet patienter med subtyperna mutilerande artrit och övervägande spondylit var för litet för att möjliggöra meningsfull utvärdering.

I PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 var förbättringar i sjukdomsaktivitetsskala (DAS) 28 C-reaktivt protein (CRP) och andelen patienter som uppnådde ett modifierat PsA-svarskriterium (PsARC) större i apremilastgruppen jämfört med placebo vid vecka 16 (nominellt p-värde $p \leq 0,0004$ respektive p-värde $\leq 0,0017$). Dessa förbättringar kvarstod vid vecka 24. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls DAS28 (CRP)-poängen och PsARC-svaret till och med vecka 52.

Vid vecka 16 och 24 sågs förbättringar i parametrar för perifer aktivitet som är karakteristisk för psoriasisartrit (t.ex. antal svullna leder, antal smärtande/ömmande leder, daktylit och entesit) och i hudmanifestationer av psoriasis hos de apremilastbehandlade patienterna. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls dessa förbättringar till och med vecka 52.

Det kliniska svaret bibehölls i samma parametrar för perifer aktivitet och i hudmanifestationer av psoriasis i de öppna studieförlängningarna under upp till 5 års behandling.

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Apremilastbehandlade patienter visade statistiskt signifikant förbättring av fysisk funktion enligt bedömning av förändring från studiestart av funktionsnedsättningsindexet i enkäten för hälsoutvärdering (HAQ-DI) jämfört med placebo vid vecka 16 i PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 samt i de sammanslagna studierna. Förbättringen av HAQ-DI-poängen kvarstod vid vecka 24.

Hos patienter som initialt randomiserades till att behandlas med apremilast 30 mg två gånger dagligen var förändringen från studiestart av HAQ-DI-poängen vid vecka 52 -0,333 i gruppen som fick apremilast 30 mg två gånger dagligen i en sammanslagen analys av den öppna fasen av studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3.

I studierna PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3 visades signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt som förändringar från studiestart i domänen för fysisk funktion (PF) i den korta hälsoenkäten version 2 (SF-36v2) och av poäng vid funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kronisk sjukdom (FACIT-fatigue) hos patienter som behandlades med apremilast jämfört med placebo vid vecka 16 och 24. Hos patienter som kvarstod på den apremilastbehandling till vilken de hade randomiserats vid studiestart bibehölls förbättringen av fysisk funktion och FACIT-fatigue till och med vecka 52.

Förbättringarna av den fysiska funktionen med HAQ-DI och SF36v2PF-domänen samt poäng för FACIT-fatigue bibehölls i de öppna studieförlängningarna under upp till 5 års behandling.

Psoriasis

Säkerhet och effekt för apremilast utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenterstudier (studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2) som rekryterade totalt 1 257 patienter med måttlig till svår plackpsoriasis där ≥ 10 % av kroppsytan (BSA) var påverkad, poäng för utbredning och svårighetsgrad av psoriasis (PASI) var ≥ 12 , läkarens statistiska totala bedömning (sPGA) var ≥ 3 (måttlig eller svår), och de var kandidater för fototerapi eller systemisk behandling.

Dessa studier hade en likartad design till och med vecka 32. I båda studierna randomiserades patienterna 2:1 till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen eller placebo i 16 veckor (placebo-kontrollerad fas), och vecka 16–32 fick alla patienter apremilast 30 mg två gånger dagligen (underhållsfas). Under den randomiserade utsättningsfasen (vecka 32–52) re-randomiserades de patienter som ursprungligen randomiserats till att få apremilast och som uppnått minst 75 % reduktion av sin PASI-poäng (PASI-75) (ESTEEM 1) eller 50 % reduktion av sin PASI-poäng (PASI-50) (ESTEEM 2) vid vecka 32 till att få antingen placebo eller apremilast 30 mg två gånger dagligen. De patienter som re-randomiserats till att få placebo och som förlorat PASI-75-svaret (ESTEEM 1) eller förlorat 50 % av PASI-förbättringen vid vecka 32 jämfört med utgångsvärdet (ESTEEM 2) behandlades på nytt med apremilast 30 mg två gånger dagligen. De patienter som inte uppnått det avsedda PASI-svaret vid vecka 32, eller som initialt randomiserats till att få placebo, kvarstod på apremilast till vecka 52. Användning av lågpotenta topikala kortikosteroider i ansikte, armhålor och ljumskar, schampo innehållande stenkoltjära och/eller hårbottenpreparat innehållande salicylsyra tilläts i alla studierna. Vid vecka 32 tilläts dessutom försökspersoner som inte uppnådde ett PASI-75-svar i ESTEEM 1 eller ett PASI-50-svar i ESTEEM 2 att använda topikala psoriasisbehandlingar och/eller fototerapi förutom behandlingen med apremilast 30 mg två gånger dagligen.

Efter 52 veckors behandling kunde patienterna fortsätta med öppen behandling med apremilast 30 mg under studieförlängningen av ESTEEM 1 och ESTEEM 2. Den totala behandlingstiden var då upp till 5 år (260 veckor).

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som uppnådde PASI-75 vid vecka 16. Det viktigaste sekundära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde sPGA-poängen 0 eller 1 vid vecka 16.

Den genomsnittliga PASI-poängen vid studiestart var 19,07 (median 16,80), och andelen patienter med sPGA-poängen 3 (måttlig) och 4 (svår) vid studiestart var 70,0 % respektive 29,8 % med ett genomsnittligt BSA-engagemang på 25,19 % (median 21,0 %). Cirka 30 % av alla patienter hade tidigare fått fototerapi, och 54 % hade tidigare fått konventionell systemisk och/eller biologisk behandling mot psoriasis (inklusive behandlingssvikt), där 37 % tidigare fick konventionell systemisk behandling och 30 % tidigare fick biologisk behandling. Cirka en tredjedel av patienterna hade inte tidigare fått fototerapi, konventionell systemisk eller biologisk behandling. Totalt 18 % av patienterna hade en anamnes med psoriasisartrit.

Andelen patienter som uppnådde PASI-50-, PASI-75- och PASI-90-svar, samt sPGA-poängen 0 eller 1, visas i tabell 4 nedan. Behandling med apremilast resulterade i signifikant förbättring av måttlig till svår plackpsoriasis, vilket visades med andelen patienter med PASI-75-svar vid vecka 16 jämfört med placebo. Klinisk förbättring mätt med sPGA-, PASI-50- och PASI-90-svar visades också vid vecka 16. Dessutom visade apremilast behandlingsnytta vid flera manifestationer av psoriasis, inklusive klåda, nagelsjukdom, hårbottenengagemang och livskvalitetsmått.

Tabell 4. Kliniskt svar vid vecka 16 i studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 (FAS^a LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast 30 mg två gånger dagligen*	Placebo	Apremilast 30 mg två gånger dagligen*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA-poäng^d 0 eller 1, 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)
Procentuell förändring BSA^e (%) medelvärde ± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Förändring av klåda VAS^f (mm), medelvärde ± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Förändring av DLQI^g, medelvärde ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Förändring av SF-36 MCS^h, medelvärde ± SD	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ för apremilast mot placebo, utom för PASI 90 i ESTEEM 2 och förändring av SF-36 MCS som hade $p = 0,0042$ respektive $p = 0,0078$.

^a FAS = fullständig analysserie

^b LOCF = senaste observation som överförts

^c PASI = utbredning och svårighetsgrad av psoriasis

^d sPGA = läkarens statistiska totala bedömning

^e BSA = kroppsytta

^f VAS = visuell analog skala; 0 = bäst, 100 = sämst

^g DLQI = dermatologiskt livskvalitetsindex; 0 = bäst, 30 = sämst

^h SF-36 MCS = kort 36-punkters hälsoenkät för studie av medicinsk utfall, sammanfattning av mental komponent

Den kliniska nyttan av apremilast visades i flera subgrupper definierade med demografiska och kliniska sjukdomskaraktistika vid studiestart (inklusive duration av psoriasisjukdom och patienter med psoriasisartrit i anamnesen). Den kliniska nyttan av apremilast visades också oberoende av tidigare användning av psoriasisläkemedel och svar på tidigare psoriasisbehandlingar. Likartade svarsfrekvenser observerades i alla viktklasser.

Svaret på apremilast var snabbt, med signifikant större förbättringar av tecken och symtom på psoriasis, inklusive PASI, hudbesvär/smärta och klåda, jämfört med placebo vid vecka 2. I allmänhet uppnåddes PASI-svar vid vecka 16 och bibehölls till och med vecka 32.

I båda studierna förblev den genomsnittliga, procentuella förbättringen av PASI från studiestart stabil under den randomiserade utsättningsfasen hos patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 (tabell 5).

Tabell 5. Kvarstående effekt hos patienter som randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 0 och som re-randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 32 till vecka 52

	Tidpunkt	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patienter som uppnådde PASI-75 vid vecka 32	Patienter som uppnådde PASI-50 vid vecka 32
Procentuell förändring av PASI från studiestart, medelvärde (%) ± SD^a	Vecka 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Vecka 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Vecka 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Förändring av DLQI från studiestart, medelvärde ± SD^a	Vecka 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Vecka 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Vecka 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Andel försökspersoner med hårbottenpsoriasis, PGA (ScPGA) 0 eller 1, n/N (%)^b	Vecka 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Vecka 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Vecka 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Inkluderar försökspersoner som re-randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 32 med ett värde vid studiestart och ett värde efter studiestart vid den utvärderade studieveckan.

^b N baseras på försökspersoner med måttlig eller svårare hårbottenpsoriasis vid studiestart, vilka re-randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen vid vecka 32. Patienter med saknade data räknades som icke-responders.

I studien ESTEEM 1 hade cirka 61 % av de patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 ett PASI-75-svar vid vecka 52. Av de patienter med minst ett PASI-75-svar som re-randomiserades till att få placebo vid vecka 32 under en randomiserad utsättningsfas hade 11,7 % PASI-75-svar vid vecka 52. Mediantiden till förlust av PASI-75-svar hos de patienter som re-randomiserades till att få placebo var 5,1 veckor.

I studien ESTEEM 2 hade cirka 80,3 % av de patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 ett PASI-50-svar vid vecka 52. Av de patienter med minst ett PASI-50-svar som re-randomiserades till att få placebo vid vecka 32 hade 24,2 % PASI-50-svar vid vecka 52. Mediantiden till förlust av 50 % av deras PASI-förbättring vid vecka 32 var 12,4 veckor.

Efter randomiserad utsättning av behandling vid vecka 32 återfick cirka 70 % av patienterna i studien ESTEEM 1 och 65,6 % av patienterna i ESTEEM 2 PASI-75-svar (ESTEEM 1) eller PASI-50-svar (ESTEEM 2) efter återinsättning av apremilastbehandling. På grund av studiedesignen varierade durationen av den upprepade behandlingen från 2,6 till 22,1 veckor.

I studien ESTEEM 1 tilläts de patienter som randomiserats till att få apremilast vid studiestart och som inte uppnått ett PASI-75-svar vid vecka 32 att använda samtidiga topikala behandlingar och/eller UVB-fototerapi mellan vecka 32 och 52. Av dessa patienter uppnådde 12 % ett PASI-75-svar vid vecka 52 med apremilast plus topikal behandling och/eller fototerapi.

I studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 observerades signifikanta förbättringar (reduktioner) av nagelpsoriasis mätt som genomsnittlig procentuell förändring av svårighetsgraden av nagelpsoriasis (NAPSI) från studiestart hos patienter som fick apremilast jämfört med placebobehandlade patienter vid vecka 16 ($p < 0,0001$ respektive $p = 0,0052$). Ytterligare förbättringar av nagelpsoriasis observerades vid vecka 32 hos patienter som kontinuerligt behandlades med apremilast.

I studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 observerades signifikanta förbättringar av hårbottenpsoriasis av minst måttlig svårighetsgrad (≥ 3), mätt som andelen patienter som uppnådde läkarens totala bedömning av psoriasis i hårbotten (ScPGA) fri från (0) eller minimal (1) vid vecka 16, hos patienter som fick apremilast jämfört med placebobehandlade patienter ($p < 0,0001$ för båda studierna).

Förbättringarna bibehölls i allmänhet hos patienter som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 till och med vecka 52 (tabell 5).

I studierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 visades signifikanta förbättringar av livskvaliteten mätt med dermatologiskt livskvalitetsindex (DLQI) och SF-36v2MCS hos patienter som fick apremilast jämfört med placebobehandlade patienter (tabell 4). Förbättringarna av DLQI bibehölls till och med vecka 52 hos försökspersoner som re-randomiserades till att få apremilast vid vecka 32 (tabell 5). I studien ESTEEM 1 uppnåddes dessutom signifikanta förbättringar av arbetsbegränsningarna (WLQ-25) hos patienter som fick apremilast jämfört med placebo.

Av de 832 patienter som initialt randomiserades till att få apremilast 30 mg två gånger dagligen gick 443 patienter (53 %) med i de öppna förlängningsstudierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2. Av dessa 115 patienter stod (26 %) fortfarande på behandling vecka 260. För patienter som stod kvar på apremilast under de öppna förlängningsstudierna ESTEEM 1 och ESTEEM 2 kvarstod generellt förbättringarna av PASI-poäng, påverkad BSA, klåda, naglar och livskvalitet i upp till 5 år.

Den långsiktiga säkerheten för apremilast 30 mg två gånger dagligen hos patienter med psoriasisartrit och psoriasis bedömdes för en total behandlingssduration på 5 år. Den långsiktiga erfarenheten i öppna förlängningsstudier med apremilast var generellt jämförbara med 52-veckorsstudierna.

Behçets sjukdom

Säkerheten och effekten av apremilast utvärderades i en fas 3, multicenter, randomiserad, placebokontrollerad studie (RELIEF) hos vuxna patienter med aktiv Behçets sjukdom med munsår. Patienterna hade tidigare behandlats med minst ett icke-biologiskt läkemedel mot Behçets sjukdom för sår i munslemhinnan och var kandidater för systemisk behandling. Samtidig behandling för Behçets sjukdom tilläts inte. Den studerade populationen uppfyllde International Study Groups (ISG) kriterier för Behçets sjukdom med en historik av hudlesioner (98,6 %), genitala sår (90,3 %), muskuloskeletala manifestationer (72,5 %), ögonmanifestationer (17,4 %), manifestationer i centrala nervsystemet (9,7 %), GI-manifestationer (9,2 %), epididymit (2,4 %) och vaskulär involvering (1,4 %). Patienter med allvarliga fall av Behçets sjukdom, definierat som de med aktiva större organskomplikationer (t.ex. meningoencefalit eller lungartäraneurysm), exkluderades.

Totalt 207 patienter med Behçets sjukdom randomiserades 1:1 till att få antingen apremilast 30 mg två gånger om dagen (n = 104) eller placebo (n = 103) i 12 veckor (placebokontrollerad fas), och från vecka 12 till 64, fick alla patienter apremilast 30 mg två gånger om dagen (aktiv behandlingsfas). Patienterna var i varierande åldrar, från 19 till 72 år, med en medelålder på 40 år. Den genomsnittliga varaktigheten för Behçets sjukdom var 6,84 år. Alla patienter hade en anamnes med återkommande munsår och hade minst 2 munsår vid screening och randomisering. Den genomsnittliga baslinjen för antal munsår var 4,2 och 3,9 i apremilast- respektive placebogrupperna.

Det primära effektmåttet var arean under kurvan (AUC) för antalet munsår från baslinjen t.o.m. vecka 12. Sekundära effektmått inkluderade andra åtgärder av munsår: visuell analog skala (VAS) för smärta vid munsår, andelen patienter som är fria från munsår (komplett respons), tiden till förbättring av munsår, och andelen patienter som ser förbättring av munsår vid vecka 6, och som förblir fria från munsår vid varje besök under minst 6 ytterligare veckor under den 12 veckor långa placebokontrollerade behandlingsfasen. Andra effektmått inkluderade BSAS (Behçet's Syndrome Activity Score), BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form), inklusive BDCAI-poäng (Behçet's Disease Current Activity Index), patientens uppfattning av sjukdomsaktivitet, läkarens övergripande uppfattning av sjukdomsaktivitet och BD QoL (Behçet's Disease Quality of Life Questionnaire).

Mätning av munsår

Apremilast 30 mg två gånger dagligen resulterade i en signifikant förbättring av munsår, som påvisats med AUC för antalet munsår från baslinje t.o.m. vecka 12 ($p < 0,0001$), jämfört med placebo. Betydande förbättringar vid andra åtgärder av munsår påvisades vid vecka 12.

Tabell 6. Klinisk respons av munsår vid vecka 12 i RELIEF (ITT-population)

Effektmått ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg BID N = 104
AUC ^b för antalet munsår från baslinjen t.o.m. vecka 12 (MI)	LS-medelvärde 222,14	LS-medelvärde 129,54
Förändring från baslinjen i smärtan från munsår mätt genom VAS ^c vid vecka 12 (MMRM)	LS-medelvärde -18,7	LS-medelvärde -42,7
Andelen patienter som observerade en förbättring (fri från munsår) vid vecka 6, och som förblev fria från munsår vid varje besök under minst 6 ytterligare veckor under den 12 veckor långa placebokontrollerade behandlingsfasen	4,9 %	29,8 %
Mediantid (veckor) till förbättring av munsår under den placebokontrollerade behandlingsfasen	8,1 veckor	2,1 veckor
Andel patienter med komplett munsårrespons vid vecka 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Andel patienter med partiell munsårrespons ^d vid vecka 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = avsikt att behandla; LS = minsta kvadrat; MI = multipel imputering; MMRM = modell för blandade effekter vid upprepade mätningar; NRI = icke-svarande imputering; BID = två gånger dagligen.

^a p-värde < 0,0001 för alla apremilast kontra placebo

^b AUC = area under kurvan.

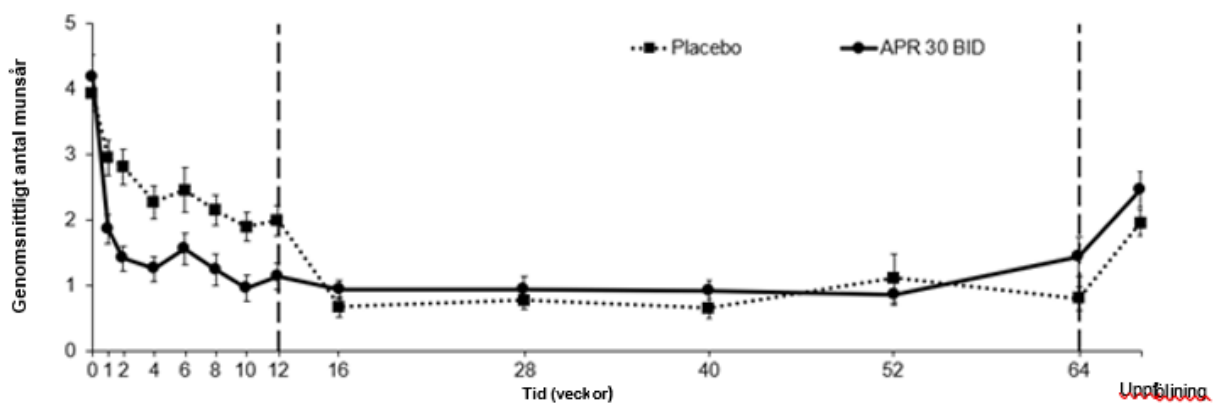
^c VAS = Visuellt analog skala; 0 = ingen smärta, 100 = värsta tänkbara smärta.

^d Partiellt munsårssvar = antal munsår minskade med ≥ 50 % efter baslinjen (explorativa analysen); nominellt p-värde – < 0,0001.

Av de 104 patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen, fortsatte 75 patienter (ungefär 72 %) att genomgå denna behandling vid vecka 64. En signifikant minskning av det genomsnittliga antalet munsår och smärtan på grund av munsår observerades i behandlingsgruppen som tog apremilast 30 mg två gånger om dagen jämfört med placebogruppen vid varje besök, så tidigt som vecka 1, till och med vecka 12 för antal munsår ($p \leq 0,0015$) och för smärta på grund av munsår ($p \leq 0,0035$). Bland patienter som behandlades kontinuerligt med apremilast och var kvar i studien observerades förbättringar av munsår och minskad smärta på grund av munsår under vecka 64 (figur 2 och 3).

Bland patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen och som var kvar i studien bibehölls andelen patienter med komplett och partiell munsårrespons till vecka 64 (53,3 % och 76,0 % respektive).

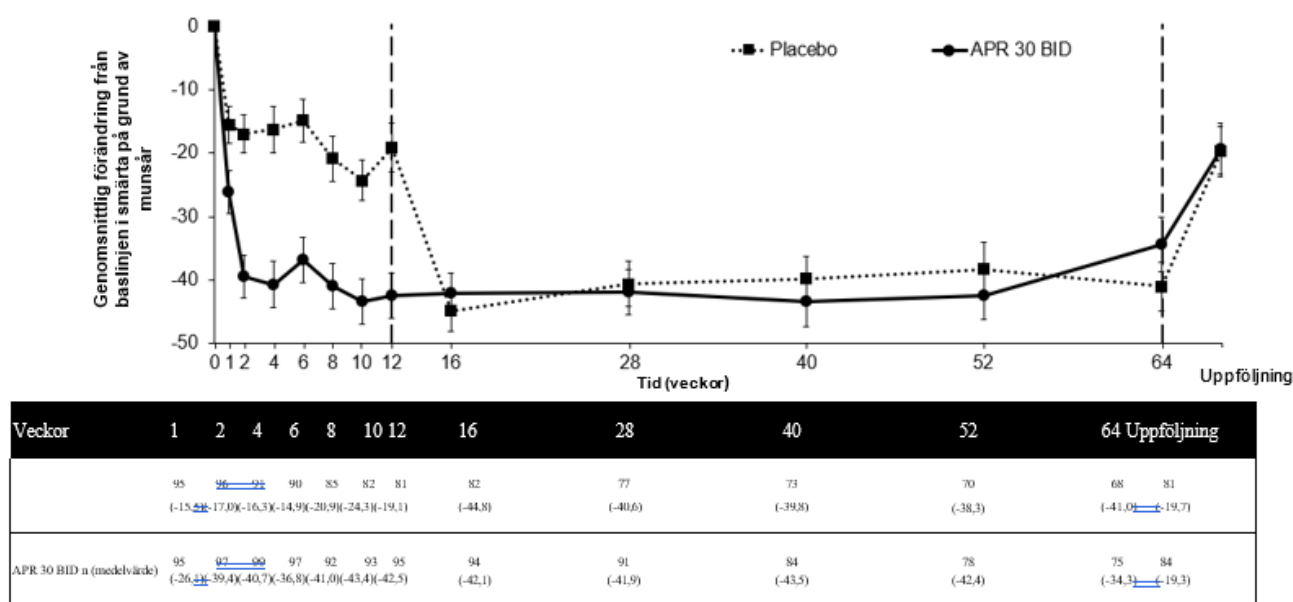
Figur 2. Genomsnittligt antal munsår vid tidpunkt i vecka 64 (ITT-population; DAO)



Veckor	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Uppföljning	
	103	96 97	93	91	86	83	82		83	78	73	70	67	82	
		(3,9)	(2,9)	(2,8)	(2,3)	(2,5)	(2,2)	(1,9)	(2,0)	(0,7)	(0,8)	(0,7)	(1,1)	(0,8)	(2,0)
APR 30 BID n (medeltvärde)	104	101	101	101	98 94	94	97		95	92	85	79	75	85	
		(4,2)	(1,9)	(1,4)	(1,3)	(1,6)	(1,2)	(1,0)	(1,1)	(0,9)	(0,9)	(0,9)	(1,4)	(2,5)	

ITT = avsikt att behandla; DAO = data som observerats. APR 30 BID = apremilast 30 mg två gånger om dagen. Obs! Placebo eller apremilast 30 mg två gånger om dagen indikerar den behandlingsgrupp till vilken patienter randomiserades. Patienter i placebogruppen som bytt till apremilast 30 mg två gånger om dagen vid vecka 12. Uppföljningstiden var 4 veckor efter att patienterna fullföljde vecka 64 eller 4 veckor efter att patienterna avbröt behandlingen före vecka 64.

Figur 3. Genomsnittlig förändring från baslinjen i smärta på grund av munsår på en visuell analog skala vid tidpunkt i vecka 64 (ITT-population; DAO)



APR 30 BID = apremilast två gånger dagligen; ITT = avsikt att behandla; DAO = data som observerats
 Obs! Placebo eller apremilast 30 mg två gånger om dagen indikerar den behandlingsgrupp till vilken patienter randomiserades. Patienter i placebogruppen övergick till apremilast 30 mg två gånger om dagen vid vecka 12. Uppföljningstiden var 4 veckor efter att patienter fullföljde vecka 64 eller 4 veckor efter att patienter avbröt behandlingen innan vecka 64.

Övergripande förbättringar Behçets sjukdom

Apremilast 30 mg två gånger dagligen, jämfört med placebo, gav en betydande minskning av total sjukdomsaktivitet, vilket bevisas av genomsnittlig förändring från baslinjen vid vecka 12 i BSAS ($p < 0,0001$) och BDCAF (BDCAI, patientens uppfattning av sjukdomsaktivitet, och läkarens övergripande uppfattning av sjukdomsaktivitet; p -värden $\leq 0,0335$ för alla tre komponenter). Bland patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen och som var kvar i studien bibehölls förbättringar (genomsnittlig förändring från baslinjen) i både BSAS och BDCAF vid vecka 64.

Förbättringar i livskvalitet

Apremilast 30 mg två gånger dagligen, jämfört med placebo, gav betydande förbättring av livskvalitet (QoL) vid vecka 12, vilket bevisas av frågeformuläret för livskvalitet vid Behçets sjukdom (BD QoL) ($p = 0,0003$).

Bland patienter som ursprungligen randomiserades till apremilast 30 mg två gånger om dagen och som var kvar i studien vid vecka 64 bibehölls förbättringar av livskvalitet vid Behçets sjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Apremilast absorberas väl med en absolut oral biotillgänglighet på cirka 73 %, och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås efter en mediantid (t_{max}) på cirka 2,5 timmar. Farmakokinetiken för apremilast är linjär med en dosproportionell ökning av systemisk exponering i dosområdet 10 till 100 mg dagligen. Ackumuleringen är minimal när apremilast administreras en gång dagligen och cirka 53 % hos friska försökspersoner och 68 % hos patienter med psoriasis vid administrering två gånger dagligen. Administrering tillsammans med mat förändrar inte biotillgängligheten, och därför kan apremilast administreras med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningen av apremilast i human plasma är cirka 68 %. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V_d) är 87 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Metabolism

Apremilast metaboliseras i stor utsträckning via både CYP- och icke-CYP-medierade vägar, inklusive oxidation, hydrolys och konjugering, vilket tyder på att hämning av en enda elimineringsväg sannolikt inte orsakar någon markant läkemedelsinteraktion. Oxidativ metabolism av apremilast medieras huvudsakligen av CYP3A4, med mindre bidrag från CYP1A2 och CYP2A6. Apremilast är den huvudsakliga cirkulerande komponenten efter oral administrering. Apremilast genomgår omfattande metabolism där endast 3 % och 7 % av den administrerade moderssubstanten återfinns i urin respektive feces. Den huvudsakliga cirkulerande aktiva metaboliten är glukuronidkonjugatet av *O*-demetylerat apremilast (M12). I överensstämmelse med att apremilast är ett substrat till CYP3A4 minskar exponeringen av apremilast när det administreras tillsammans med rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4.

In vitro är apremilast inte en hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym. Därför är det inte sannolikt att apremilast som administreras tillsammans med substrat till CYP-enzym påverkar elimineringen och exponeringen av aktiva substanser som metaboliseras av CYP-enzym.

In vitro är apremilast ett substrat och en svag hämmare av P-glykoprotein ($IC_{50} > 50 \mu M$), men kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner medierade via P-gp förväntas inte förekomma.

In vitro har apremilast liten eller ingen hämmande effekt ($IC_{50} > 10 \mu M$) på organisk anjontransportör (OAT)1 och OAT3, organisk katjontransportör (OCT)2, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1 och OATP1B3 eller bröstcancerresistent protein (BCRP) och är inte substrat till dessa transportörer. Därför är kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner inte sannolika när apremilast administreras tillsammans med läkemedel som är substrat till eller hämmare av dessa transportörer.

Eliminering

Plasmaclearance av apremilast är i genomsnitt cirka 10 liter/timme hos friska försökspersoner, med en terminal eliminationshalveringstid på cirka 9 timmar. Efter oral administrering av radioaktivt märkt apremilast återfinns cirka 58 % och 39 % av radioaktiviteten i urin respektive feces, Där cirka 3 % och 7 % av den radioaktiva dosen återfinns som apremilast i urin respektive feces.

Äldre patienter

Apremilast studerades hos unga och äldre friska försökspersoner. Vid exponering hos äldre försökspersoner (65 till 85 år) har apremilast cirka 13 % högre AUC och cirka 6 % högre C_{max} än hos unga försökspersoner (18 till 55 år). Det finns begränsade farmakokinetiska data från försökspersoner som är äldre än 75 år i kliniska prövningar. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen viktig skillnad i farmakokinetiken för apremilast mellan försökspersoner med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och matchande friska försökspersoner ($N = 8$ vardera). Resultaten ger stöd för att ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Apremilastdosen ska reduceras till 30 mg en gång dagligen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 30 ml/min/1,73 m² eller CL_{Cr} < 30 ml/min). Hos åtta försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion, till vilka en engångsdos på 30 mg apremilast administrerades, ökade AUC och C_{max} för apremilast med cirka 89 % respektive 42 %.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för apremilast och dess huvudsakliga metabolit M12 påverkas inte av måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Det finns inget belägg för immuntoxisk, hudirriterande eller fototoxisk potential.

Fertilitet och tidig embryoutveckling

I en studie av fertilitet hos hanmöss gav apremilast i orala doser på 1, 10, 25 och 50 mg/kg/dag inga effekter på hanarnas fertilitet; nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) för hanarnas fertilitet var mer än 50 mg/kg/dag (3 gånger klinisk exponering).

I en kombinerad toxicitetsstudie av fertilitet och embryofetal utveckling hos honmöss med orala doser på 10, 20, 40 och 80 mg/kg/dag observerades en förlängning av estruscyklerna och längre tid till parning vid 20 mg/kg/dag och däröver; trots detta parade sig alla möss och dräktighetsfrekvenserna påverkades inte. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för honornas fertilitet var 10 mg/kg/dag (1,0 gånger klinisk exponering).

Embryofetal utveckling

I en kombinerad toxicitetsstudie av fertilitet och embryofetal utveckling hos honmöss med orala doser på 10, 20, 40 och 80 mg/kg/dag ökade de absoluta och/eller relativa hjärtvikterna hos moderdjuren vid 20, 40 och 80 mg/kg/dag. Ökat antal tidiga resorptioner och minskat antal ossifierade tarsalben observerades vid 20, 40 och 80 mg/kg/dag. Minskade fostervikter och försenad ossifikation av supraoccipitalbenet i skallen observerades vid 40 och 80 mg/kg/dag. Maternell och utvecklingsmässig NOEL hos mus var 10 mg/kg/dag (1,3 gånger klinisk exponering).

I en toxicitetsstudie av embryofetal utveckling hos apa resulterade orala doser på 20, 50, 200 och 1 000 mg/kg/dag i en dosrelaterad ökning av prenatal förlust (aborter) vid doser på 50 mg/kg/dag och däröver; ingen testsubstansrelaterad effekt på prenatal förlust observerades vid 20 mg/kg/dag (1,4 gånger klinisk exponering).

Pre- och postnatal utveckling

I en pre- och postnatal studie administrerades apremilast oralt till dräktiga honmöss i doser på 10, 80 och 300 mg/kg/dag från gestationsdag (GD) 6 till dag 20 av laktationen. Minskningar av maternell kroppsvikt och viktökning, samt ett dödsfall i samband med svårighet att föda ungarna, observerades vid 300 mg/kg/dag. Fysiska tecken på maternell toxicitet i samband med födande av ungar observerades hos en mus vid vardera av 80 och 300 mg/kg/dag. Ökade peri- och postnatala dödsfall hos ungarna och minskade kroppsvikter hos ungarna under de första laktationsveckorna observerades vid ≥ 80 mg/kg/dag ($\geq 4,0$ gånger klinisk exponering). Det förekom inga apremilastrelaterade effekter på dräktighetsduration, antal dräktiga möss i slutet av gestationsperioden, antal möss som födde en kull ungar eller några utvecklingseffekter hos ungarna efter dag 7 postnatalt. Det är sannolikt att de utvecklingseffekter hos ungarna som observerades under den första veckan av den postnatala perioden hade samband med den apremilastrelaterade toxiciteten hos ungarna (minskad vikt och livsduglighet hos ungarna) och/eller bristande moderomsorg (högre incidens av ingen mjölk i ungarnas magsäck). Alla utvecklingseffekter observerades under den första veckan av den postnatala perioden; inga apremilastrelaterade effekter sågs under de återstående perioderna före och efter avvänjning, inklusive sexuell mognad, beteende, parning, fertilitet och uterusparametrar. NOEL hos mus för maternell toxicitet och F1-generationen var 10 mg/kg/dag (1,3 gånger klinisk AUC).

Karcinogenicitetsstudier

Karcinogenicitetsstudier på mus och råttor visade inga tecken på karcinogenicitet som hade samband med behandling med apremilast.

Gentoxicitetsstudier

Apremilast är inte gentoxiskt. Apremilast inducerade inte mutationer i Ames test eller kromosomavvikelser hos odlade humana lymfocyter från perifert blod i närvaro eller frånvaro av metabolisk aktivering. Apremilast var inte klastogent i ett mikrokärntest på mus *in vivo* i doser på upp till 2 000 mg/kg/dag.

Övriga studier

Det finns inget belägg för immuntoxisk, hudirriterande eller fototoxisk potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos 2910 (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Röd järnoxid (E172)

Apremilast Sandoz 20 mg innehåller även gul järnoxid (E172).

Apremilast Sandoz 30 mg innehåller även gul järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Apremilast Sandoz 10 mg, 20 mg, 30 mg filmdragerade tabletter (startförpackning)

Alu-PVC-bliester innehållande 27 filmdragerade tabletter (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Alu-PVC-endosbliester innehållande 27 x 1 filmdragerade tabletter (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Apremilast Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter

Alu-PVC-bliester innehållande 14 filmdragerade tabletter, i förpackningsstorlekar om 56, 168 och 196 filmdragerade tabletter.

Alu-PVC-endosbliester innehållande 14 filmdragerade tabletter, i förpackningsstorlekar om 56 x 1, 168 x 1 och 196 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Apremilast Sandoz 10 mg, 20 mg, 30 mg: 42202
Apremilast Sandoz 30 mg: 42203

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.05.2024