

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

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

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

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

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

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

Tabel 1. Annuse tiitrimise skeem

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

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

Olulise tähtsusega uuringutes täheldati suurimat paranemist esimese 24 ravinädala jooksul. Kui patsiendil pärast 24 nädalat ei täheldata kasulikku ravitoimet, tuleb ravi ümber otsustada. Patsiendi ravivastust tuleb regulaarselt hinnata.

Erirühmad

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml minutis hinnatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) tuleb apremilasti annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas. Annuse algseks tiitrimiseks selles rühmas on soovitatav tiitrida apremilasti annust ainult tabelis 1 esitatud hommikuse (H) raviskeemi järgi ning jätta õhtused (Õ) annused manustamata (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Otezla't manustatakse suu kaudu. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine

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

Psühhiaatrilised häired

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

Raske neerukahjustus

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

Alakaalulised patsiendid

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

Laktoosisisaldus

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Manustamisel koos tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) ensüümi tugeva indutseerija rifampitsiiniga vähenes apremilasti süsteemne saadavus, mille tulemusel võib apremilasti efektiivsus väheneda. Seetõttu ei ole apremilasti samaaegne manustamine CYP3A ensüümi tugevate indutseerijatega (nt

rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) soovitav. Apremilasti samaaegsel manustamisel rifampitsiini korduvate annustega vähenes apremilasti kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 72% ja maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) 43%. Samaaegsel manustamisel CYP3A4 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin) väheneb apremilasti süsteemne saadavus, mille tulemusel võib kliiniline ravivastus nõrgeneda.

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

Andmeid apremilasti kasutamise kohta rasedatel on vähe.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Apremilasti kõige sagedamad kõrvaltoimed on seedetrakti häireid, k.a kõhulahtisus (15,7%) ja iiveldus (13,9%). Need seedetrakti kõrvaltoimed on raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad; 0,3% kõhulahtisuse ja 0,3% iivelduse juhtudest on rasked. Need seedetraktiga seotud kõrvaltoimed tekivad üldjuhul esimese 2 ravinädala jooksul ja lahenevad tavaliselt 4 nädala jooksul. Muud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (8,4%), peavalu (7,9%) ja pingepeavalu (7,2%), millest enamik on raskusastmelt kerged või mõõdukad.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis põhjustavad ravi katkestamise esimese 16 ravinädala jooksul, on kõhulahtisus (1,7%) ja iiveldus (1,5%) (esinemissagedused III faasi kiiniliste uuringute põhjal).

Aeg-ajalt täheldatakse ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.3).

Kõrvaltoimete tabel

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

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

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

Tabel 2. Psoriaatilise artriidi (PsA) ja/või psoriaasi (PSOR) kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Bronhiit
		Ülemiste hingamisteede infektsioon
		Nasofarüngiit*
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isu vähenemine*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus Depressioon
	Aeg-ajalt	Suitsidaalne mõtlemine ja -käitumine
Närvisüsteemi häired	Sage	Migreen*
		Pingepeavalu*
		Peavalu*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus*
		Iiveldus*
	Sage	Oksendamine*
		Düspepsia
		Sagedad sooletühjendused
		Valu ülakõhus*
	Gastroösofageaalne reflukshaigus	
Aeg-ajalt	Seedetrakti verejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve Nõgestõbi
		Teadmata

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus

*Vähemalt ühel juhul oli see kõrvaltoime raske

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Psühhiaatrilised häired

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

Kehakaalu langus

Patsiente kaaluti kliinilistes uuringutes rutiinselt. Kuni 52 nädalat apremilastiga ravitud patsientidel oli kehakaalu keskmine langus 1,99 kg. Kokku 14,3% patsientidest, keda raviti apremilastiga, oli kehakaalu langus 5%...10%, ning 5,7% patsientidest, keda raviti apremilastiga, oli kehakaalu langus rohkem kui 10%. Ühelgi neist patsientidest ei olnud kehakaalu langusel nähtavaid kliinilisi tagajärgi. Kõrvaltoimena avaldunud kehakaalu languse tõttu katkestas ravi kokku 0,1% apremilastiga ravitud patsientidest. Erihoiatust patsientide kohta, kes on ravi algul alakaalulised, vt lõik 4.4.

Eriühmad

Eakad patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

Apremilasti ohutust maksakahjustusega patseintidel, kellel on psoriaatiline artriit või psoriaas, ei hinnatud.

Neerukahjustusega patsiendid

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes psoriaatilise artriidiga patsientidega mõjutas apremilast oluliselt IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 ja TNF- α sisaldust vereplasmas, kuid ei pärssinud täielikult. Pärast 40-nädalast ravi apremilastiga vähenes IL-17 ja IL-23 tase vereplasmas ning IL-10 sisaldus tõusis. Kliinilistes uuringutes vähendas apremilast kahjustatud naha epidermise paksust, põletikurakkude infiltratsiooni ning proinflammatoorsete geenide, k.a indutseeritava lämmastikoksiidi süntaasi (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ja IL-8 seotud geenide, ekspressiooni.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Psoriaatiline artriit

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

Neis uuringutes osalenud patsientidel oli diagnoositud aktiivset psoriaatilist artriiti vähemalt 6 kuud varem. Uuringus PALACE 3 osalemiseks oli nõutav ka vähemalt ühe tingimustele vastava psoriaatilise nahakahjustuse olemasolu (läbimõõduga vähemalt 2 cm). Apremilasti kasutati ainsa ravimina (34,8%) või koos stabiilses annuses väikesemolekuliliste HMR-idega (65,2%). Patsientidele manustati apremilasti koos ühe või mitme järgmise ravimiga: metotreksaat (MTX, ≤ 25 mg nädalas, 54,5%), sulfasalasiin (SSZ, ≤ 2 g ööpäevas, 9,0%) ja leflunomiid (LEF; ≤ 20 mg ööpäevas, 7,4%). Samaaegne ravi bioloogiliste HMR-ide, sealhulgas tuumori nekroosi faktori blokaatoritega, ei olnud lubatud. Kolme uuringusse kaasati patsiente aktiivse psoriaatilise artriidi kõikide alatüüpidega, sealhulgas sümmeetriline polüartriit (62,0%), asümmeetriline oligoartriit (26,9%), distaalsete interfalangeaalsete (DIP) liigeste artriit (6,2%), moonutatav artriit (2,7%) ja valdav spondüliit (2,1%). Kaasati ka olemasoleva entesopaatiaga (63%) või olemasoleva daktüliidiga (42%) patsiente. Kokku 76,4% patsientidest oli varem ravitud ainult väikesemolekuliliste HMR-idega ja 22,4% patsientidest oli varem ravitud bioloogiliste HMR-idega, sealhulgas 7,8%, kelle varasem ravi bioloogilise HMR-iga oli osutunud ebaefektiivseks. Aktiivse psoriaatilise artriidi mediaanne kestus oli 5 aastat. Uuringuplaani põhjal loeti ravivastuseta patsientideks need, kelle valulike ja turses liigeste arv ei olnud 16. nädalaks paranenud vähemalt 20%. Platseebot saanud patsiendid, keda loeti ravivastuseta patsientideks, randomiseeriti uuesti pime meetodil suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati

apremilasti 20 mg kaks korda ööpäevas või 30 mg kaks korda ööpäevas. 24. nädalal viidi kõik ülejäänud platseebot kasutanud patsiendid üle ravile apremilastiga 20 mg või 30 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 52-nädalast ravi võisid patsiendid jätkata ravi apremilastiga annuses 20 mg või 30 mg uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 pikaajalistes avatud jätku-uuringutes, ravi kogukestusega kuni 5 aastat (260 nädalat).

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

Ravi apremilastiga parandas platseeboga võrreldes oluliselt aktiivse psoriaatilise artriidi haigusnähte ja sümptomeid, hinnatuna ACR 20 ravivastuse kriteeriumite järgi 16. nädalal. Apremilastiga annuses 30 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientide osakaal, kellel 16. nädalaks saavutati ACR 20/50/70 ravivastus (uuringud PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 ning uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 koondandmed), on esitatud tabelis 3. ACR 20/50/70 ravivastused püsisid 24. nädalal. Uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 koondandmete põhjal püsisid ACR 20/50/70 ravivastuse määrad patsientidel, kes algselt randomiseeriti saama ravi apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas, 52. nädalal (joonis 1).

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

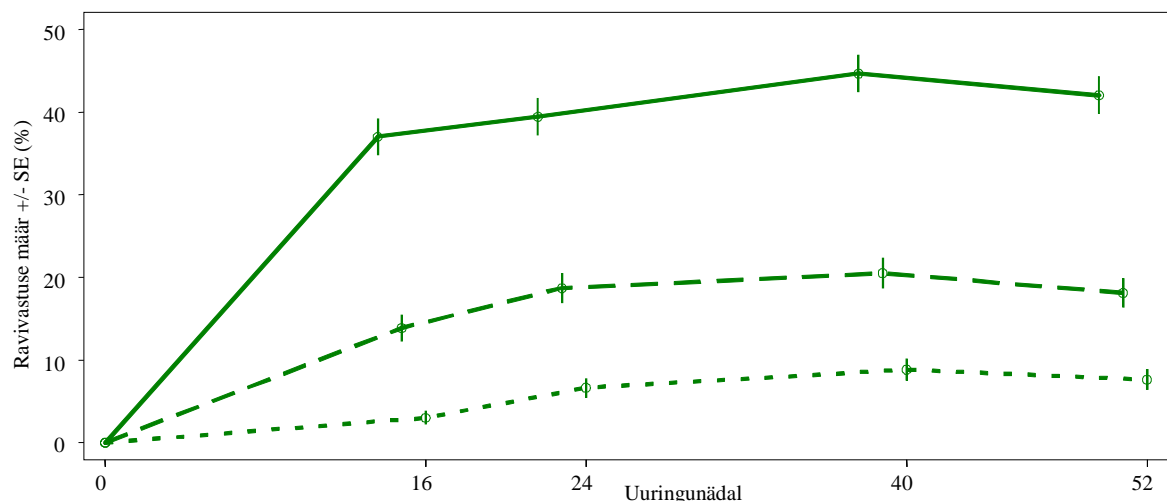
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		KOOND	
	Platseebo +/- <u>HMR</u> N = 168	Apremilast <u>30 mg 2</u> <u>korda</u> <u>ööpäevas</u> +/- <u>HMR</u> N = 168	Platseebo +/- <u>HMR</u> N = 159	Apremilast <u>30 mg 2</u> <u>korda</u> <u>ööpäevas</u> +/- <u>HMR</u> N = 162	Platseebo +/- <u>HMR</u> N = 169	Apremilast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

*p ≤ 0,01 apremilast vs. platseebo

**p ≤ 0,001 apremilast vs. platseebo

^aN on randomiseeritud ja ravitud patsientide arv

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



Tulemusnäitaja	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)

Tulemusnäitaja ●—● ACR 20 ●—● ACR 50 ●—● ACR 70

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

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

Apremilastiga ravitud rühmas täheldatud ravivastused olid samaaegselt HMR-idega, k.a MTX-iga ravitud patsientidel sarnased kaasuvat ravi mittesaanud patsientide omadega.

Varem HMR-ide või bioloogiliste ravimitega ravitud patsientidel, kellele manustati apremilasti, saavutati 16. nädalaks parem ACR20 ravivastus, kui platseebot saanud patsientidel.

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

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

16. ja 24. nädalal täheldati apremilastiga ravitud patsientidel psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeerse aktiivsuse parameetrite (nt turses liigeste arv, valulike/hellade liigeste arv, daktüliit ja entesiit) ja psoriaasi nahailmingute paranemist. Patsientidel, kes jätkasid ravi apremilastiga vastavalt algselt randomiseerimisele, püsisid need paranemised kuni 52. nädalani. Kliinilised ravivastused perifeerse aktiivsuse parameetrite ja psoriaasi nahailmingute paranemise kohta püsisid avatud jätku-uuringutes kuni 5 aastat samad.

Kehaline sooritusvõime ja tervisega seotud elukvaliteet

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

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

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

Patsientidel, kes jätkasid ravi apremilastiga vastavalt algsele randomiseerimisele, püsisid kehalise sooritusvõime ja FACIT-*fatigue* skoorid kuni 52. nädalani.

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

Psoriaas

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

Uuringuplaanid olid kuni 32. nädalani sarnased. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati 16 nädala jooksul kas apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas või platseebot (platseebokontrolli faas), ja 16. kuni 32. nädalal manustati kõikidele patsientidele apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas (säilitusfaas). Randomiseeritud ravi lõpetamise faasis (32. kuni 52. nädal) randomiseeriti patsiendid, kes olid algselt randomiseeritud apremilasti rühma ja saavutanud PASI skoori vähemalt 75% vähenemise (PASI-75), (ESTEEM 1) või PASI-skoori 50% vähenemise (PASI-50), (ESTEEM 2), 32. nädalal uuesti kas platseeborühma või rühma, kus uuritavatele manustati apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas. Kordusrandomiseerimisel platseeborühma määratud patsiente, kellel PASI-75 ravivastus kadus (ESTEEM 1) või kelle PASI skoori paranemine 32. nädalal lähteväärtusega võrreldes langes 50% (ESTEEM 2), raviti uuesti apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas. Patsiendid, kes ei saavutanud 32. nädalaks ettenähtud PASI ravivastust või olid algselt platseeborühma randomiseeritud, jätkasid ravi apremilastiga kuni 52. nädalani. Uuringute jooksul oli kogu aeg lubatud kasutada nõrgatoimelisi paikseid kortikosteroide näol, kaenlaaukudes ja niudepiirkonnas, kivisöetõrva šampooni ja/või peanahal kasutatavaid salitsüülhappepreparaate. Lisaks sellele lubati uuritavatel, kes ei saavutanud uuringus ESTEEM 1 PASI-75 ravivastust või uuringus ESTEEM 2 PASI-50 ravivastust, kasutada alates 32. nädalast paikseid psoriaasiravimeid ja/või valgusravi lisaks ravile apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas.

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

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

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

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

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

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Platseebo	30 mg kaks korda ööpäevas APR*	Platseebo	30 mg kaks korda ööpäevas APR*
Arv	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d puhas või peaaegu puhas, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
BSA^e muutus protsentides (%) keskmine ± standardhälve	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Kiheluse VAS^f muutus (mm), keskmine ± standardhälve	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
DLQI^g muutus, keskmine ± standardhälve	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
SF-36 MCS^h muutus, keskmine ± standardhälve	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

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

^a FAS = täielik analüüsikogum

^b LOCF = viimane edasikantud väärtus

^c PASI = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeks

^d sPGA = staatiline arstlik üldhinnang

^e BSA = keha pindala

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Apremilast on CYP3A4 substraat, mistõttu samaaegsel manustamisel CYP3A4 tugeva indutseerija, rifampitsiiniga, apremilasti süsteemne saadavus väheneb.

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

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

In vitro puudub apremilastil toime või on vähene inhibeeriv toime ($IC_{50} > 10 \mu M$) orgaaniliste anioonide transporteritele OAT1 ja OAT3, orgaaniliste kationide transporterile OCT2, orgaanilisi anioone transportivatele polüpeptiididele OATP1B1 ja OATP1B3 või rinnavähi resistentsusvalgule (BCRP) ning see ei ole nende transporterite substraat. Seega on apremilasti manustamisel koos ravimitega, mis on nende transporterite substraadid või inhibiitorid, kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete tekkimine ebatõenäoline.

Eritumine

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

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustus

Apremilasti farmakokineetika kerge või mõõduka neerukahjustusega uuritavatel ja sarnaste andmetega tervetel uuritavatel (mõlemad $N = 8$) oluliselt ei erinenud. Tulemuste kohaselt ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR vähem kui $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ või kreatiniini kliirens $< 30 \text{ ml/min}$) tuleb apremilasti annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega 8 uuritaval, kellele manustati apremilasti ühekordne annus 30 mg, suurenesid apremilasti AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 89% ja 42%.

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

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

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

Embrüo ja loote areng

Hiirtel tehtud emasloomade kombineeritud fertiilsuse ja embrüo-loote arengutoksilisuse uuringutes emaste hiirtega täheldati suukaudsete annustega 10, 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas emasloomade südame kaalu absoluutset ja/või suhtelist suurenemist annuste korral 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas. Annuste korral 20, 40 ja 80 mg/kg ööpäevas täheldati varaste resorptsioonide arvu kasvu ja luustunud põiapärade arvu vähenemist. Annuste korral 40 ja 80 mg/kg ööpäevas täheldati loote kaalu vähenemist ja kuklapealse koljuluu hilinenud luustumist. Emasloomadele ja arengule täheldatud kõrvaltoimeteta tase (NOEL) oli hiirtel 10 mg/kg päevas (1,3-kordne kliiniline süsteemne saadavus). Embrüo ja loote arengutoksilisuse loomkatses ahvidega suurenes suukaudsete annuste 20, 50, 200 ja 1000 mg/kg ööpäevas manustamisel tõusis tiinuse sünnieelse katkemise sagedus korrelatsioonis annuse suurenemisega alates annusest 50 mg/kg ööpäevas; annuse korral 20 mg/kg ööpäevas (1,4-kordne kliiniline süsteemne saadavus) uuritava ravimiga seotud tiinuse katkemist ei täheldatud.

Sünnieelne ja -järgne areng

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

Kantserogeensuse uuringud

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

Genotoksilisuse uuringud

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

Muud uuringud

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

tselluloos, mikrokristalliline
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

polü(vinüülalkohol)
titaandioksiid (E171)
makrogool (3350)
talk
punane raudoksiid (E172)

20 mg tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi (E172).

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. jaanuar 2015.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistertasku 2-nädalase ravi alustamise pakendiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
Pakend ravi alustamiseks

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. nädal

2. nädal

1. päev – 7. päev

8. päev – 14. päev

Päikese sümbol hommikuse annuse jaoks

Kuu sümbol õhtuse annuse jaoks

Õöpäevast annust vt blistertaskult.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/981/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 10 mg tabletid

Otezla 20 mg tabletid

Otezla 30 mg tabletid

Apremilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Celgene

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Apremilast

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Otezla 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Otezla 30 mg tabletid
Apremilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Celgene

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Otezla 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Otezla 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Otezla 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

apremilast

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Otezla ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otezla

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

Milleks Otezla't kasutatakse

Otezla't kasutatakse järgmiste haiguste ravimiseks täiskasvanutel:

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

Mis on psoriaatiline artriit

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

Mis on naastuline psoriaas

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

Kuidas Otezla toimib

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

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Otezla võtmist

Ärge võtke Otezla't:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otezla võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sümptomid, millest peate olema teadlikud

Kui teie arst peab teid alakaaluliseks ja teil tekib ravi ajal Otezla'ga soovimatu kaalulangus, pidage nõu oma arstiga.

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

Enne ravi alustamist Otezla'ga teavitage oma arsti, kui teil on süveneva depressiooni sümptomid koos enesetapumõtete või -käitumisega, eriti kui te võtate ükskõik milliseid teisi ravimeid, sest mõned neist võivad suurendada nende kõrvaltoimete tõenäosust. Teie või teie hooldaja peate samuti teavitama otsekohe arsti mis tahes muutustest teie käitumises või meeleolus või mis tahes enesetapumõtetest. Teil võib tekkida ka unetus või depressiivne meeleolu.

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Otezla

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

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

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

Rasedus ja imetamine

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

Otezla toimete kohta raseduse ajal on vähe andmeid. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi rasestuda ja peate ravi ajal Otezla'ga kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima. Te ei tohi Otezla't kasutada, kui te imetate.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Otezla sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas Otezla't võtta

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

Kui palju võtta

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

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

Raske neeruhaigusega patsiendid

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

Kuidas ja millal Otezla't võtta

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

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

Kui te võtate Otezla't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Otezla't võtta

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

Kui te lõpetate Otezla võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Aeg-ajalt on teatatud enesetapumõtetest ja -käitumisest (kaasa arvatud sooritatud enesetapust). Palun teavitage otsekohe oma arsti, kui teil tekib depressioon, enesetapumõtted või -käitumine. Võite kogeda ka unetust (sage) või depressiivset meeleolu (sage).

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

- kõhulahtisus
- iiveldus

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

- köha
- seljavalu
- oksendamine
- väsimustunne
- kõhuvalu
- isutus
- sagedad sooletühjendused
- unehäired (unetus)
- seedehäire või kõrvetised
- peavalud, migreenid või pingepeavalud
- ülemiste hingamisteede infektsioonid, näiteks külmetus, vesine eritis ninast, ninakõrvalurgete infektsioon
- kopsutorude põletik ja turse (bronhiit)
- nohu (nasofarüngiit)
- depressioon

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

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

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

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

Kui olete 65-aastane või vanem, võib teil raske kõhulahtisuse, iivelduse ja oksendamise tekkerisk olla suurem.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Otezla't säilitada

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Otezla sisaldab

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

- Tabletituuma teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat.
- Õhuke polümeerikate sisaldab polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli (3350), talki, punast raudoksiidi (E172).
- 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kollast raudoksiidi (E172).
- 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kollast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Otezla välja näeb ja pakendi sisu

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

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

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

Pakendi suurused

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

Müügiloa hoidja

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht
Holland

Tootja

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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