

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 67 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 133 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad rombikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükkis „A1“ ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid rombikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükkis „A2“ ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beežid rombikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükkis „A3“ ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 12 x 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Psoriaatiline artriit

Apremilast Accord on näidustatud monoterapiana või kombinatsioonis haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole saavutatud piisavat ravivastust eelneva haigust modifitseeriva raviga või ravi oli talumatu (vt lõik 5.1).

Psoriaas

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

Psoriaas lastel

Apremilast Accord on näidustatud mõõduka või raske naastulise psoriaasi raviks lastel ja noorukitel alates 6. aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 20 kg, kellele sobib süsteemne ravi.

Behçeti tõbi

Apremilast Accord on näidustatud Behçeti tõvega kaasnevate suuõõne haavandite raviks täiskasvanud patsientidel, kellele sobib süsteemne ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Apremilast Accord'iga peab alustama psoriaasi, psoriaatilise artriidi või Behçeti tõve diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst.

Annustamine

Psoriaatilise artriidi, psoriaasi või Behçeti tõvega täiskasvanud patsiendid

Apremilasti soovitatav annus täiskasvanud patsientidele on 30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas. Nõutav on algne tiitrimine vastavalt järgmisele skeemile tabelis 1.

Tabel 1. Annuse tiitrimise skeem täiskasvanud patsientidele

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

Mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lapsed

Apremilasti soovitatav annus mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lastele vanuses 6 aastat ja vanemad põhineb kehakaalul. Pärast algset tiitrimist vastavalt alltoodud skeemile tabelis 2 on

apremilasti soovitatav annus 20 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas lastele, kes kaaluvad 20 kg kuni alla 50 kg, ja 30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas lastele, kes kaaluvad vähemalt 50 kg.

Tabel 2. Annuse tiitrimise skeem lastele

Kehakaal	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
20 kg kuni alla 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg või rohkem	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Kõik näidustused (psoriaas täiskasvanutel ja lastel, psoriaatiline artriit, Behçeti tõbi)

Pärast algset tiitrimist ei ole uuesti tiitrimine nõutav.

Apremilasti soovitatav kaks korda ööpäevas võetav annus tuleb manustada ligikaudu 12-tunnise vahega (hommikul ja õhtul), toidupiirangud puuduvad.

Kui patsiendid jätavad annuse vahele, tuleb järgmine annus võtta niipea kui võimalik. Kui järgmise annuse manustamise aeg on juba lähedal, tuleb vahelejäanud annus võtmata jätta ning võtta järgmine annus tavalisel ajal.

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

Erirühmad

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

Psoriaatilise artriidi, psoriaasi või Behçeti tõvega täiskasvanud patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega täiskasvanud 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).

Mõõduka või raske psoriaasiga lapsed

Kerge või mõõduka neerukahjustusega 6-aastastel ja vanematel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega 6-aastastel ja vanematel lastel (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml minutis hinnatuna Cockcrofti-Gaulti valemi järgi) on annuse kohandamine soovitatav. Apremilasti annust tuleb vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas lastel, kes kaaluvad vähemalt 50 kg, ja 20 mg-ni üks kord ööpäevas lastel, kes kaaluvad 20 kg kuni alla 50 kg. Annuse algseks tiitrimiseks nendes

rühmades on soovitatav tiitrida apremilasti annust ainult eespool tabelis 2 esitatud hommikuse (H) raviskeemi järgi vastava kehakaalu kategooria jaoks ning jätta öhtused (Ö) annused manustamata.

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Apremilasti ohutus ja efektiivsus mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lastel alla 6 aasta või kehakaalu alla 20 kg ega lastel teistel näidustustel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Apremilast Accord'i manustatakse suu kaudu. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine

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

Psühhiaatrilised häired

Apremilast on seotud psühhiaatriliste häirete, nt insomniaga, ärevuse, meeleolu muutused 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 täiskasvanud patsientidel tuleb Apremilast Accord'i annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske neerukahjustusega 6-aastaste ja vanemate laste puhul tuleb annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas lastel, kes kaaluvad vähemalt 50 kg, ja 20 mg-ni üks kord ööpäevas lastel, kes kaaluvad 20 kg kuni alla 50 kg (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Alakaalulised patsiendid

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

Abiainetega seotud hoiatused

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

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) soovitatav. 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 tugevat toimet omava inhibiitori ketokonasooliga.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

Andmeid apremilasti kasutamise kohta rasedatel on vähe.

Apremilast on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Apremilast põhjustas tiinetel hiirtel ja ahvidel embrüo ja loote kaotust ning hiirtel loote kaalu vähenemist ja luustumise hilinemist annustes,

mis ületavad inimestele praegu soovitatavat suurimat annust. Kui süsteemne saadavus loomadel oli kliinilisest 1,3 korda suurem, siis neid toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Apremilasti kasutamisel psoriaatilise artriidi ja psoriaasiga täiskasvanutel on kõige sagedasemad kõrvaltoimed seedetrakti häireid, k.a kõhulahtisus (15,7%) ja iiveldus (13,9%). Teised kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (8,4%), peavalu (7,9%) ja pingepeavalu (7,2%), millest enamik on raskusastmelt kerged kuni mõõdukad.

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

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

Aeg-ajalt täheldatakse ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.3).

Kõrvaltoimete tabel

Apremilastiga ravitavatel täiskasvanud 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 täiskasvanud patsientidel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on need, millest teatati apremilasti rühmade neljas aktiivse psoriaatilise artriidi III faasi uuringus (n = 1945) või kahes psoriaasi III faasi

uuringus (n = 1184) ja Behçeti tõve III faasi uuringus (n = 207). Kõrgeim antud kõrvaltoime esinemissagedus kummastki andmekogumist on esitatud tabelis 3.

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a
	Sage	Bronhiit
		Nasofarüüngiit*
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isu vähenemine*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
		Depressioon
	Aeg-ajalt	Suitsidaalne mõtlemine ja -käitumine
		Ärevus
		Meeleolu muutus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu*, ^a
	Sage	Migreen*
		Pingepeavalu*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus*
	Sage	Iiveldus*
		Oksendamine*
		Düspepsia
		Sagedad sooletühjendused
		Valu ülakõhus*
		Gastroösofageaalne reflukshaigus
	Aeg-ajalt	Seedetrakti verejooks
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
		Nõgestõbi
	Teadmata	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavaalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus

* Vähemalt ühel juhul oli see kõrvaltoime tõsine

^a Esinemissagedus on psoriaatilise artriidi ja psoriaasi korral sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Psühhiaatrilised häired

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on aeg-ajalt teatatud suitsidaalse mõtlemise ja käitumise juhtudest, turuletulekujärgselt on teatatud ka lõpule viidud suitsiidist. Patsientidele ja nende hooldajatele

tuleb anda juhiseid, et ravimi väljakirjutanud arsti tuleb teavitada patsiendi mis tahes suitsiidimõtetest (vt lõik 4.4).

Kehakaalu langus

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

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

Erirühmad

Eakad patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Apremilasti ohutust hinnati 52-nädalases kliinilises uuringus mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lastel vanuses 6...17 aastat (uuring SPROUT). Uuringus täheldatud apremilasti ohutusprofiil oli kooskõlas varem mõõduka või raske naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel kindlaks tehtud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Psoriaatiline artriit

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes sarnase ülesehitusega 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 (lähimõõduga 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%), moonutav 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 pimemeetodil suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati apremilasti 20 mg kaks korda ööpäevas või 30 mg kaks korda ööpäevas. 24. nädalal viidi kõik ülejäänud platseebot kasutanud patsiendid üle ravile apremilastiga 20 mg või 30 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 52-nädalast ravi võisid patsiendid jätkata ravi apremilastiga annuses 20 mg või 30 mg uuringute PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3 pikaajalistes avatud jätku-uuringutes, ravi kogukestusega kuni 5 aastat (260 nädalat).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati 16. nädalal ACR20 ravivastus (Ameerika Reumatoloogide Kolleegiumi kehtestatud kriteeriumite alusel arvutatava 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 4. 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 4. ACR ravivastustega patsientide osakaal uuringutes PALACE1, PALACE 2 ja PALACE 3 ja koonduurinus 16. nädalal

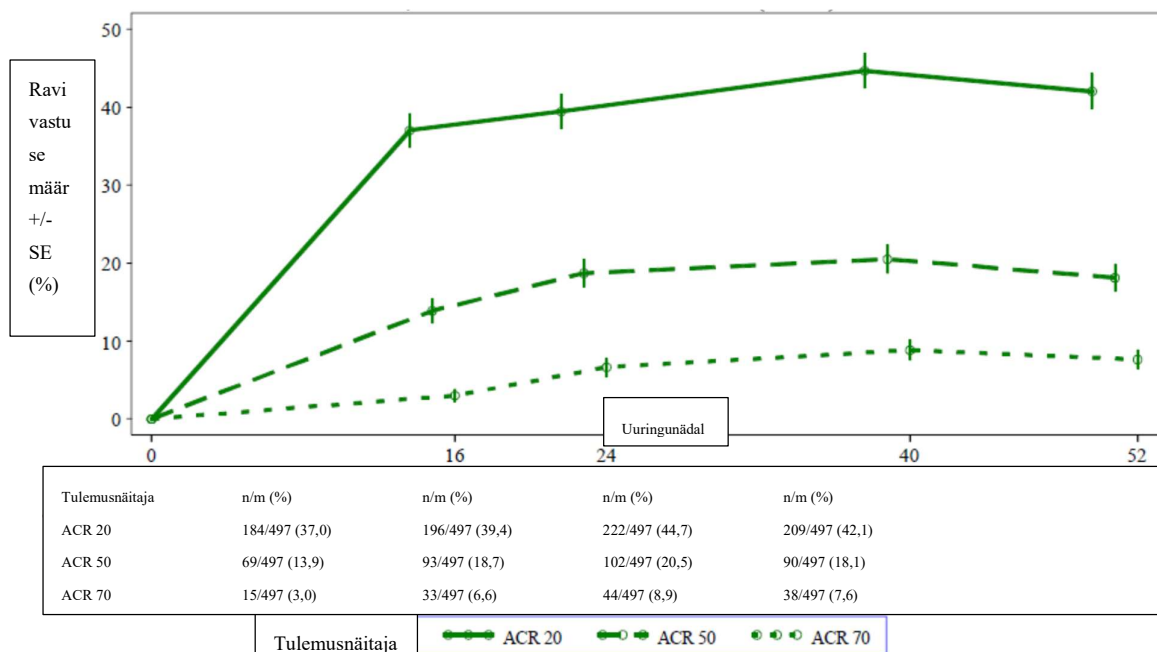
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		KOOND	
N ^a	Platseebo +/- HMR N = 168	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 168	Platseebo +/- HMR N = 159	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 162	Platseebo +/- HMR N = 169	Apremilast 30 mg 2 korda ööpäevas +/- HMR N = 167	Platseebo +/- HMR N = 496	Apremilast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

*p ≤ 0,01 apremilast vs. platseebo

**p ≤ 0,001 apremilast vs. platseebo

^aN on randomiseeritud ja ravitud patsientide arv

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



*NRI: 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 suuremad kui platseeboga (vastavad nominaalsed p-väärtused $p \leq 0,0004$; $p \leq 0,0017$). Need paranemised püsisid 24. nädalal. Patsientidel, kes jätkasid ravi apremilastiga vastavalt 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 algele randomiseerimisele, püsisid kehalise sooritusvõime ja FACIT-*fatigue* skoorid kuni 52. nädalani.

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

Psoriaas täiskasvanutel

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati kahes mitmekeskeselises randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (uuringud ESTEEM 1 ja ESTEEM 2), millesse kaasati kokku 1257 patsienti, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas kehapinna 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. Ümberrandomiseerimisel 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, kipsisõõrva šampooni ja/või peanahal kasutatavaid salitsüülhappepreparaate. Lisaks sellele lubati uuritavatel, kes ei saavutanud uuringus ESTEEM 1 PASI-75 ravivastust või uuringus ESTEEM 2 PASI-50 ravivastust, kasutada alates 32. nädalast paikseid psoriaasiravimeid ja/või valgusravi lisaks ravile apremilastiga 30 mg kaks korda ööpäevas.

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

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

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

PASI-50, -75 ja -90 ravivastuse ning sPGA skoori puhas (0) või peaaegu puhas (1) saavutanud patsientide osakaalud on esitatud allpool tabelis 5. 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 5. 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 (%)	-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 psoriaasiravimite 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 6).

Tabel 6. Toime püsimine uuritavatel, kes randomiseeriti 0-nädalal saama ravi apremilastiga 30 mg 2 korda ööpäevas ja randomiseeriti uuesti saama ravi apremilastiga 30 mg 2 korda ööpäevas 32. kuni 52. nädalal

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

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

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

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

Uuringus ESTEEM 2 tekkis ligikaudu 80,3%-l patsientidest, kes olid 32. nädalal randomiseeritud ümber apremilasti rühma, 52. nädalal PASI-50 ravivastus. 24,2%-l patsientidest, kellel oli tekkinud vähemalt PASI-50 ravivastus ja kes 32. nädalal randomiseeriti ümber platseeborühma, oli 52. nädalal PASI-50 ravivastus. Mediaanaeg 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 randomiseeriti ümber saama ravi apremilastiga 32. kuni 52. nädalal, paranemine üldiselt püsis (tabel 6).

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 5). Uuritavatel, kes 32. nädalal randomiseeriti ümber saama ravi apremilastiga, püsis DLQI paranemine kuni 52. nädalani (tabel 6). 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.

Psoriaas lastel

Mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring (SPROUT) viidi läbi 245 mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 6 kuni 17 aastat (kaasa arvatud), kellele oli näidustatud valgusravi või süsteemne ravi. Kaasatud uuritavatel oli sPGA skoor ≥ 3 (mõõdukas või raske haigus), kehapinna haaratus $\geq 10\%$ ja PASI skoor ≥ 12 , nende psoriaas ei olnud toopilisele ravile piisavalt allunud või oli selle jaoks sobimatu.

Uuritavad randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama 16 nädala jooksul kas apremilasti ($n = 163$) või platseebot ($n = 82$). Uuritavad, kelle kehakaal oli ravi alguses 20 kg kuni < 50 kg, said apremilasti 20 mg kaks korda ööpäevas või platseebot kaks korda ööpäevas ja uuritavad, kelle kehakaal oli ravi alguses ≥ 50 kg, said apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas või platseebot kaks korda ööpäevas. 16. nädalal viidi platseeborühm üle ravile apremilastiga (ravieelsel kehakaalul põhinevas annuses) ning apremilasti rühm sai sama ravimit edasi (neile algselt määratud annuses) kuni 52. nädalani. Uuritavatel lubati kasutada ainult väikese toimetugevusega ehk nõrku toopilisi kortikosteroide näol, kaenlaalustes ja kubemes ning ravimisisalduseta nahaniisutajaid kehatüve nahakahjustustel.

Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes saavutasid 16. nädalal sPGA ravivastuse (määratletud kui skoor puhas (0) või peaaegu puhas (1) koos vähemalt 2-punktilise vähenemisega ravieelsest). Oluline teisene tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes saavutasid 16. nädalal PASI-75 ravivastuse (PASI skoori vähemalt 75% vähenemine ravieelsest väärtusest). Muude tulemusnäitajate hulka 16. nädalal kuulusid uuritavate osakaal, kes saavutasid PASI-50 ravivastuse (PASI skoori

vähemalt 50% vähenemine ravieelsest väärtusest), PASI-90 ravivastuse (PASI skoori vähemalt 90% vähenemine ravieelsest väärtusest) ja laste dermatoloogia elukvaliteedi indeksi (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) ravivastus (CDLQI üldskoor 0 või 1), haaratud kehapiinna protsentuaalne muutus ravieelsest väärtusest, PASI skoori muutus ravieelsest väärtusest ja CDLQI üldskoori muutus ravieelsest väärtusest.

Kaasatud uuritavad olid vanuses 6 kuni 17 aastat, mediaanvanus oli 13 aastat; 41,2% uuritavatest olid vanuses 6 kuni 11 aastat ja 58,8% uuritavatest olid vanuses 12 kuni 17 aastat. Keskmine ravieelne kehapiinna haaratus oli 31,5% (mediaan 26,0%), keskmine ravieelne PASI skoor oli 19,8 (mediaan 17,2) ja uuritavate osakaal sPGA skooriga 3 (mõõdukas) ja 4 (raske) olid ravieelselt vastavalt 75,5% ja 24,5%. Kaasatud uuritavatest 82,9% ei olnud saanud eelnevat süsteemset tavaravi, 82,4% ei olnud saanud eelnevat valgusravi ja 94,3% ei olnud varem saanud ravi bioloogiliste ravimitega.

16. nädala efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsuse tulemused 16. nädalal mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lastel (ravikavatsuslik populatsioon)

Tulemusnäitaja ^a	SPROUT	
	Platseebo	Apremilast
Randomiseeritud uuritavate arv	N = 82	N = 163
sPGA ravivastus ^b	11,5%	33,1%
PASI-75 ravivastus ^b	16,1%	45,4%
PASI-50 ravivastus ^b	32,1%	70,5%
PASI-90 ravivastus ^b	4,9%	25,2%
Haaratud kehapiindala protsentuaalne muutus võrreldes ravieelsega ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
CDLQI skoori muutus võrreldes ravieelsega ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Uuritavate arv, kelle ravieelne CDLQI skoor oli ≥ 2	N = 76	N = 148
CDLQI ravivastus ^b	31,3%	35,4%

CDLQI = laste dermatoloogia elukvaliteedi indeks; PASI = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks;

sPGA = staatiline arstlik üldhinnang.

^a Apremilast 20 või 30 mg kaks korda ööpäevas vs. platseebo 16. nädalal; p-väärtus < 0,0001 sPGA ravivastuse ja PASI-75 ravivastuse puhul, nominaalne p-väärtus < 0,01 kõigi teiste tulemusnäitajate puhul peale CDLQI ravivastuse (nominaalne p-väärtus 0,5616).

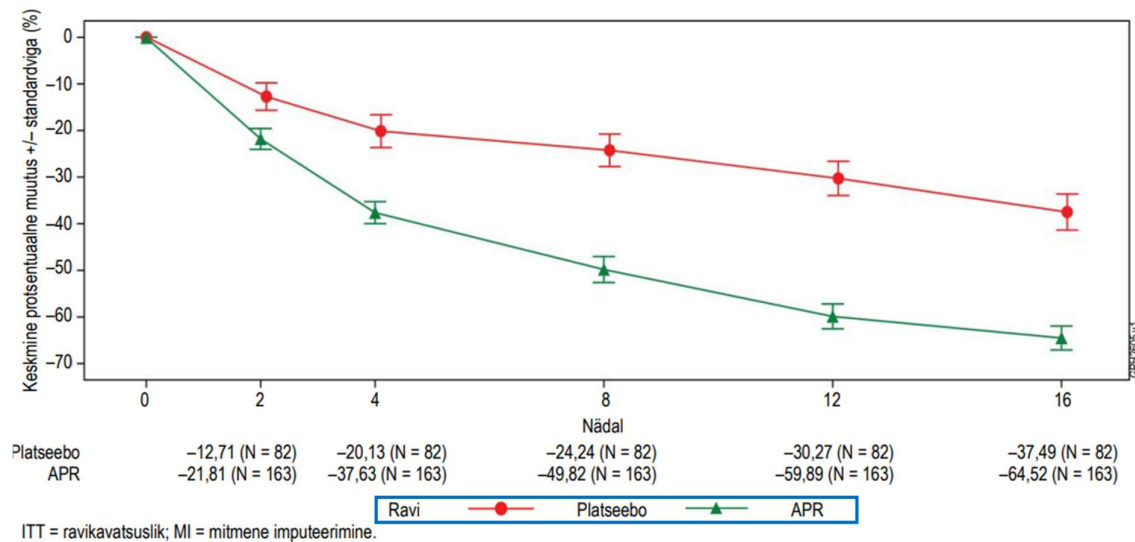
^b Ravivastuse saavutanud uuritavate osakaal.

^c Vähimruutude meetodil leitud keskmine +/- standardviga.

^d 0 = parim skoor, 30 = halvim skoor.

PASI üldskoori keskmine protsentuaalne muutus ravieelsest väärtusest apremilastiga ravitud ja platseeboga ravitud uuritavatel platseebokontrolliga faasis on esitatud joonisel 2.

Joonis 2. PASI üldskoori protsentuaalne muutus ravieelsest väärtusest 16. nädalal (ITT-populatsioon; MI)



Patsientide hulgas, kes algselt randomiseeriti saama apremilasti, säilisid 16. nädalal saavutatud sPGA ravivastus, PASI-75 ravivastus ja teised tulemusnäitajad 52. nädalani.

Behçeti tõbi

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

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

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

Suuõõne haavandite mõõtmine

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

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

Tabel 8. Suuõõne haavandite kliiniline ravivastus 12. nädalal uuringus RELIEF (ravikavatsuslik populatsioon)

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

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

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

^b AUC = kõveraallane pindala.

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

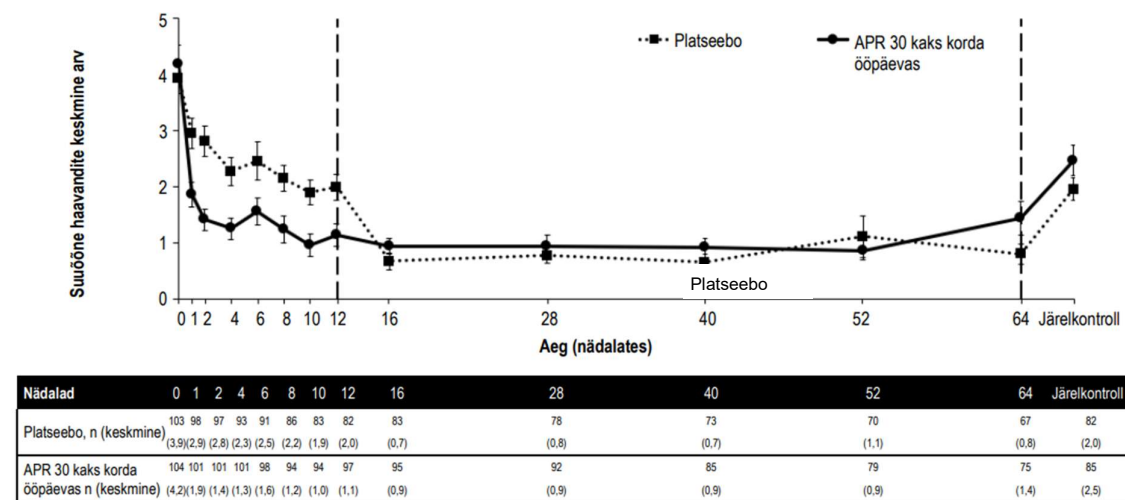
^d Osaline suuõõne haavandite ravivastus = suuõõne haavandite arv vähenenud $\geq 50\%$ pärast algväärtust (uurimuslik analüüs); nominaalne p-väärtus – < 0,0001.

104 patsiendist, kes algselt randomiseeriti rühma, kellele manustati apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas, jätkas ravi 64. ravinädalal ravi 75 patsienti (ligikaudu 72%). Suuõõne haavandite keskmise arvu ja suuõõne haavandite valu olulist vähenemist täheldati apremilasti 30 mg kaks korda ööpäevas manustavas ravirühmas võrreldes platseeborühmaga igal visiidil alates 1. nädalast kuni 12. nädalani suuõõne haavandite arvu ($p \leq 0,0015$) ja suuõõne haavandite valu puhul ($p \leq 0,0035$). Patsientidel, kes said pidevat ravi apremilastiga ja jäid edasi uuringusse, püsis suuõõne haavandite paranemine ja suuõõne haavandite valu vähenemine 64. nädalal (joonised 3 ja 4).

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

Joonis 3. Suuõõne haavandite keskmine arv ajapunktides kuni 64. nädalani (ravikavatsuslik populatsioon; vaadeldud andmed)

Joonis 3. Suuõõne haavandite keskmine arv ajapunktides kuni 64. nädalani (ravikavatsuslik populatsioon; vaadeldud andmed)



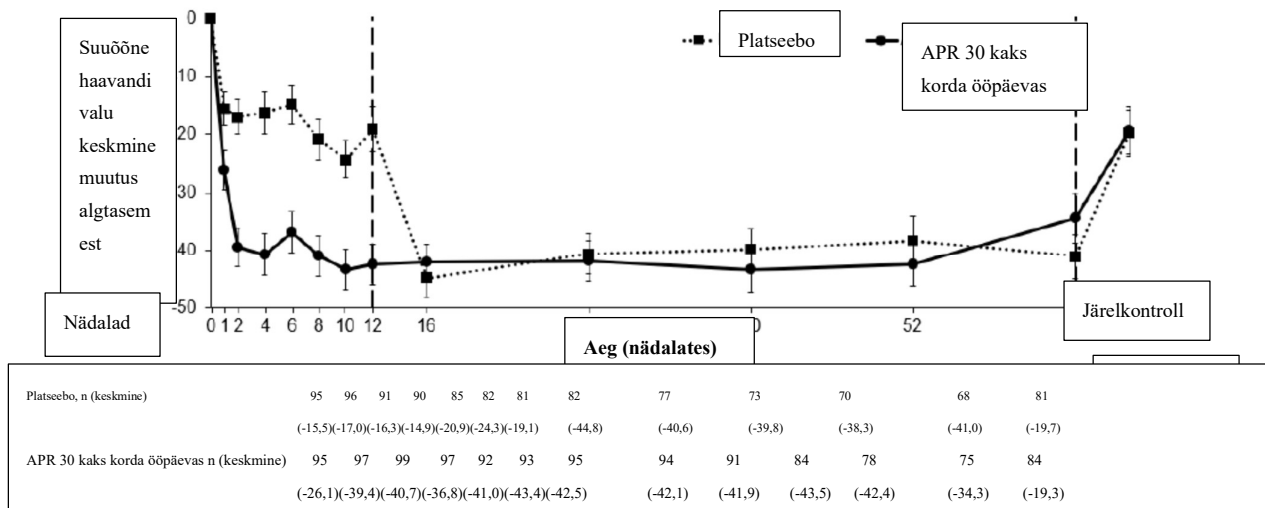
ITT = ravikavatsuslik; DAO = vaadeldud andmed.

APR 30 BID = apremilast 30 mg kaks korda ööpäevas.

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

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

Joonis 4. Suuõõne haavandi valu keskmine muutus algtasemest visuaalsel analoogskaalal ajapunktide kaupa 64. nädala jooksul (ravikavatsuslik populatsioon; vaadeldud andmed)



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

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

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

Behçeti tõve üldise aktiivsuse vähenemine

Kaks korda ööpäevas 30 mg apremilasti manustamine põhjustas platseeboga võrreldes haiguse üldise aktiivsuse olulist vähenemist, mida näitas BSAS-i ($p < 0,0001$) ja BDCAF-i (BDCAI, patsiendi poolt tajutav haiguse aktiivsus, ja arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele; p -väärtused $\leq 0,0335$ kõigi kolme komponendi puhul) keskmine muutus algtasemest 12. nädalal.

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

Elukvaliteedi paranemine

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

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada apremilastiga läbi viidud uuringute tulemused Behçeti tõve ja psoriaatilise artriidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

In vitro puudub apremilastil toime või on vähene inhibeeriv toime ($IC_{50} > 10 \mu M$) orgaaniliste anioonide transporteritele (OAT)1 ja OAT3, orgaaniliste kationide transporterile (OCT)2, orgaanilisi anioone transportivatele polüpeptiididele (OATP)1B1 ja OATP1B3 või rinnavähi resistentsusvalgule

(BCRP) ning see ei ole nende transporterite substraat. Seega on apremilasti manustamisel koos ravimitega, mis on nende transporterite substraadid või inhibiitorid, kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete tekkimine ebatõenäoline.

Eritumine

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

Eakad patsiendid

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

Lapsed

Apremilasti farmakokineetikat hinnati kliinilises uuringus mõõduka või raske naastulise psoriaasiga uuritavatel vanuses 6...17 aastat lastele soovitatava annustamisskeemi korral (vt lõik 5.1). Populatsioonifarmakokineetika analüüs näitas, et apremilasti ekspositsioon tasakaalukontsentratsioonide korral (AUC ja C_{max}) lastel, kes said ravi laste annustamisskeemi kohaselt (olenevalt kehakaalust 20 mg või 30 mg kaks korda ööpäevas) oli tasakaalukontsentratsioonide korral sarnane ekspositsiooniga täiskasvanutel, kes said 30 mg kaks korda ööpäevas.

Neerukahjustus

Apremilasti farmakokineetika täiskasvanud 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.

8 raske neerukahjustusega uuritaval, kellele manustati apremilasti ühekordne annus 30 mg, suurenesid apremilasti AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 89% ja 42%. Raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel (eGFR vähem kui 30 ml/min/1,73 m² või kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb apremilasti annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas..

Raske neerukahjustusega 6-aastaste ja vanemate laste puhul tuleb annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas lastel, kes kaaluvad vähemalt 50 kg, ja 20 mg-ni üks kord ööpäevas lastel, kes kaaluvad 20 kg kuni alla 50 kg (vt lõik 4.2).

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 innatsüklite 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 loomkatstes ahvidega suurenes suukaudsete annuste 20, 50, 200 ja 1000 mg/kg ööpäevas manustamisel 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 loomkatstes manustati tiinetele emastele hiirtele apremilasti suukaudselt annustes 10, 80 ja 300 mg/kg ööpäevas alates 6. tiinusepäevast kuni 20. laktatsioonipäevani. Emasloomade 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 mikrotuumade 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

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E572)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Diatsetüülitud monoglütseriidid (E472a)
Punane raudoksiid (E172)

20 mg tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi (E172).

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Apremilast Accord ravi alustamise pakendid

PVC-/PVDC-alumiiniumfooliumist blistrid, milles on 27 õhukese polümeerikattega tabletti
(4 × 10 mg, 23 × 20 mg).
PVC-/PVDC-alumiiniumfooliumist blistrid, milles on 27 õhukese polümeerikattega tabletti
(4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Apremilast Accord 20 mg pakendid

PVC-/PVDC-alumiiniumfooliumist blistrid, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti, pakendi suurus 56 tabletti.
PVC-/PVDC-alumiiniumfooliumist perforeeritud üheannuselised blistrid, milles on 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, pakendi suurus 56 x 1 tabletti.

Apremilast Accord 30 mg pakendid

PVC-/PVDC-alumiiniumblistrid, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti, pakendi suurus 56 tabletti või mitmikpakendis 168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas pakendis on 56 tabletti).

PVC-/PVDC-alumiiniumist perforeeritud üheannuselised blistrid, mis sisaldavad 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, pakendi suurus 56 x 1 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (ravi alustamise pakend)

EU/1/24/1781/005

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

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. aprill 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti 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

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilastum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
Ravi alustamise pakend

Üks pakend 27 õhukese polümeerikattega tabletiga 2-nädalase raviskeemi jaoks sisaldab:
4 õhukese polümeerikattega 10 mg tabletti
23 õhukese polümeerikattega 20 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

1. nädal

2. nädal

1. päev 8. päev

2. päev 9. päev

3. päev 10. päev

4. päev 11. päev

5. päev 12. päev

6. päev 13. päev

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1796/005

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistertasku 2-nädalase ravi alustamise pakendiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilastum

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 8. päev

2. päev 9. päev

3. päev 10. päev

4. päev 11. päev

5. päev 12. päev

6. päev 13. päev

7. 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. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1796/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg
Apremilast Accord 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Suletud blistertasku, mille sees on blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 10 mg tabletid

Apremilast Accord 20 mg tabletid

apremilastum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Suletud blistertasku, mille sees on blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 10 mg tabletid

Apremilast Accord 20 mg tabletid

Apremilast Accord 30 mg tabletid

apremilastum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilastum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg apremilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1796/006
EU/1/24/1796/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Apremilast Accord 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilastum

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
56 x 1 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

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1796/002
EU/1/24/1796/003

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Apremilast Accord 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (sinise raamiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilastum

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

Mitmikpakend: 168 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, igas pakendis 56 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. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1796/004

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Apremilast Accord 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEPAKEND (ilma sinise karbita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apremilastum

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. Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

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**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1796/004

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Apremilast Accord 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 20 mg tabletid
apremilastum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne.

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Apremilast Accord 30 mg tabletid
apremilastum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Apremilast Accord 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 või apteekriga.
- 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 või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Apremilast Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Apremilast Accord'i võtmist
3. Kuidas Apremilast Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Apremilast Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Apremilast Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Apremilast Accord

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

Milleks Apremilast Accord'i kasutatakse

Apremilast Accord'i 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 ravimiteid 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 psoralleeniga.
- **Behçeti tõbi** – suuõõne haavandite raviks, mis on selle haiguse korral sage probleem.

Apremilast Accord'i kasutatakse 6-aastaste ja vanemate ning vähemalt 20 kg kaaluvate laste ja noorukite raviks järgmise seisundi korral:

- **Mõõdukas või raske naastuline psoriaas** – kui teie arst otsustab, et teile sobib süsteemne ravim, nagu Apremilast Accord.

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.

Mis on Behçeti tõbi

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

Kuidas Apremilast Accord toimib

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

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel leevendab Apremilast Accord liigeste turset ja valulikkust ja võib parandada üldist kehalist sooritusvõimet.

Psoriaasiga täiskasvanutel, noorukitel ning lastel alates 6 aasta vanusest, kes kaaluvad vähemalt 20 kg vähendab Apremilast Accord psoriaatilisi nahahaigusi ja haiguse muid ilminguid ja sümptomeid.

Behçeti tõvega täiskasvanutel vähendab ravi Apremilast Accord'iga suuõõne haavandeid ja võib need täielikult välja ravida. Samuti võib see vähendada haavanditega kaasnevat valu.

On tõendatud, et Apremilast Accord parandab psoriaasiga täiskasvanute ja laste ning, psoriaatilise artriidi ja Behçeti tõvega täiskasvanud patsientide elukvaliteeti. See tähendab, et teie haigus peaks mõjutama endisest vähem teie igapäevategevusi, suhteid ja muid tegureid.

2. Mida on vaja teada enne Apremilast Accord'i võtmist

Apremilast Accord'i ei tohi võtta,

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Apremilast Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Depressioon ja enesetapumõtted

Enne Apremilast Accord'i kasutamise alustamist rääkige oma arstile, kui teil on depressioon, mis süveneb enesetapumõtete tekkimiseni.

Teie või teie hooldaja peate kohe arstile rääkima ka kõigist käitumise või meeleolu muutustest, depressioonitunnetest ja enesetapumõtetest, mis võivad tekkida pärast Apremilast Accord'i võtmist.

Rasked neeruprobleemid

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

Kui olete alakaaluline

Rääkige Apremilast Accord'i võtmise ajal oma arstiga, kui teil esineb iseeneslik kaalukaotus.

Sooleprobleemid

Õelge oma arstile, kui teil tekib tugev kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine.

Lapsed ja noorukid

Apremilast Accord'i ei soovitata kasutada mõõduka või raske naastulise psoriaasiga lastel, kes on alla 6 aasta vanad või kaaluvad alla 20 kg, kuna ravimit ei ole nendes vanuse- ja kehakaalu rühmades uuritud.

Apremilast Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta teistel näidustustel, kuna ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Apremilast Accord

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 Apremilast Accord võib mõjutada teatavate teiste ravimite toimet. Teatavad teised ravimid võivad mõjutada ka Apremilast Accord'i toimet.

Eelkõige öelge oma arstile või apteekrile enne Apremilast Accord'i võtmist, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

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

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Apremilast Accord'i, kui te olete rase või arvate end olevat rase.

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

Apremilast Accord'i toimete kohta raseduse ajal on vähe andmeid. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi rasestuda ja peate ravi ajal Apremilast Accord'iga kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima. Te ei tohi Apremilast Accord'i kasutada, kui te imetate.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Apremilast Accord ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Apremilast Accord sisaldab laktoosi

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

Apremilast Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Apremilast Accord'i 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

- Apremilast Accord'i võtmist alustades saate ravi alustamise pakendi, mis sisaldab piisavalt tablette kokku kahe nädalase ravi jaoks.
- 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 nädala jooksul (tiitrimisfaas).
- Ravi alustamise pakend sisaldab ka piisavalt tablette raviks soovitatavas annuses veel ühe nädala jooksul.

- Pärast soovitatava annuseni jõudmist on teile väljakirjutatud pakendites ainult ühe tugevusega tabletid.
- See annuse järkjärgulise suurendamise etapp tuleb läbida ainult üks kord, ravi uuesti alustamisel enam mitte.

Täiskasvanud

- Apremilast Accord'i soovitatav annus täiskasvanud patsientidele pärast tiitrimisfaasi lõppu on 30 mg kaks korda ööpäevas, nagu näidatud allolevas tabelis – 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.

Päev	Hommikune annus	Õhtune annus	Ööpäevane annus 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

Lapsed ja noorukid vanuses 6 aastat ja vanemad

- Apremilast Accord'i annus põhineb kehakaalul.

Patsiendid, kes kaaluvad 20 kg kuni alla 50 kg: Apremilast Accord'i soovitatav annus pärast tiitrimisfaasi lõppu on 20 mg kaks korda ööpäevas, nagu näidatud allolevas tabelis – üks 20 mg annus hommikul ja üks 20 mg annus õhtul, ligikaudu 12-tunnise vahega, koos toiduga või ilma. Seega on ööpäevane annus kokku 40 mg.

Kehakaal 20 kg kuni alla 50 kg			
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)	20 mg (pruun)	40 mg
Alates 6. päevast	20 mg (pruun)	20 mg (pruun)	40 mg

Patsiendid, kes kaaluvad vähemalt 50 kg: Apremilast Accord'i soovitatav annus pärast tiitrimisfaasi lõppu on 30 mg kaks korda ööpäevas (sama kui täiskasvanute annus), nagu näidatud allolevas tabelis – 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.

Kehakaal 50 kg või rohkem			
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

Raskete neeruprobleemidega patsiendid

Kui to olete täiskasvanu ja teil on raskes neeruprobleemid, on Apremilast Accord'i soovitatav annus 30 mg **üks kord ööpäevas (hommikune annus)**.

Raske neerukahjustusega 6-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel on Apremilast Accord'i soovitatav annus 30 mg **üks kord ööpäevas (hommikune annus)** patsientidel, kes kaaluvad vähemalt 50 kg, ja 20 mg **üks kord ööpäevas (hommikune annus)** lastel, kes kaaluvad 20 kg kuni alla 50 kg.

Teie arst räägib teile ravi alustamisel Apremilast Accord'iga, kuidas teie annust suurendada. Arst võib soovitada teil võtta ainult ülalolevas tabelis näidatud teie jaoks kehtiva hommikuse annuse (täiskasvanud ja lapsed/noorukid) ja jätta võtmata õhtune annus.

Kuidas ja millal Apremilast Accord'i võtta

- Apremilast Accord on suukaudseks kasutamiseks.
- Neelake tabletid tervelt alla, eelistatavalt veega.
- Tablette võite võtta koos toiduga või ilma.
- Võtke Apremilast Accord'i 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 Apremilast Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Apremilast Accord'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend ja see infoleht kaasa.

Kui te unustate Apremilast Accord'i võtta

- Kui olete Apremilast Accord'i 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 Apremilast Accord'i võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed – depressioon ja enesetapumõtted

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

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

- kõhulahtisus
- iiveldus
- peavalu
- ülemiste hingamisteede infektsioonid, näiteks külmetus, vesine eritis ninast, ninakõrvalkoobaste põletik

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

- köha
- seljavalu
- oksendamine

- väsimustunne
- kõhuvalu
- isutus
- sagedad sooletühjendused
- unehäired (unetus)
- seedehäire või kõrvetised
- kopsutorude põletik ja turse (bronhiit)
- nohu (nasofarüngiit)
- depressioon
- migreen
- pingepeavalud

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

- lööve
- nõgestõbi (urtikaaria)
- kehakaalu langus
- allergiline reaktsioon
- soole- või maoverejooks
- enesetapumõtted või -käitumine
- ärevus
- meeleolu muutus

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Apremilast Accord'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril või blistritaskul või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate ravimi pakendil kahjustusi või pakendi avamise märke.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Apremilast Accord sisaldab

Toimeaine on apremilast

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg apremilasti.

Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg apremilasti.

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg apremilasti.

Teised koostisosad on

Tableti tuuma koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos (E468), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551) ja magneesiumstearaat (E572).

- Õhuke polümeerikatte sisaldab hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171), diatsetüülitud monoglütseriide (E472a), punast raudoksiidi (E172).
- 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ka kollast raudoksiidi (E172).
- 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ka kollast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Apremilast Accord välja näeb ja pakendi sisu

Apremilast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on roosa rombikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „A1“ ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tablett on pruun rombikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „A2“ ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg õhukese polümeerikattega tablett on beež rombikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „A3“ ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 12 x 6 mm.

Pakendi suurused ravi alustamiseks

Pakendid ravi alustamiseks on kokkuvolditavad taskud, mis sisaldavad:

- 27 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 × 10 mg tabletti ja 23 × 20 mg tabletti;
- 27 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 × 10 mg tabletid, 4 × 20 mg tabletid ja 19 × 30 mg tabletid.

Apremilast Accord 20 mg tablettide pakendi suurused

- Ühe kuu standardpakend sisaldab 56 × 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti või perforeeritud üheannuselised blistrid, mis sisaldavad 56 × 1 × 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Apremilast Accord 30 mg tablettide pakendi suurused

- Ühe ravikuu standardpakend sisaldab 56 × 30 mg õhukese polümeerikattega tabletti või perforeeritud üheannuselisi blistreid, mis sisaldavad 56 × 1 30 mg õhukese polümeerikattega tabletti.
- Kolme kuu standardne mitmikpakend, mis sisaldab 168 × 30 mg õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, mis sisaldavad 56 tabletti).

Müügiloa hoidja ja tootja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Holland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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