

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės
Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės
Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg apremilasto (*apremilastum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 67 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 133 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos, rombo pavidalo abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „A1“, o kita pusė lygi. Tabletės dydis yra apytiksliai 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

Rudos, rombo pavidalo abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „A2“, o kita pusė lygi. Tabletės dydis yra apytiksliai 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsvos, rombo pavidalo abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „A3“, o kita pusė lygi. Tabletės dydis yra apytiksliai 12 x 6 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Psoriazinis artritas

Apremilast Accord, vienas arba kartu su ligos eigą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LEMVNR), skirtas aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamos reakcijos į ankstesnį gydymą LEMVNR arba kurie jo netoleravo (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazė

Apremilast Accord skirtas vidutinio sunkumo ar sunkiai lėtinei paprastajai (plokštelinei) psoriazei (PSOR) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo reakcijos į sisteminį gydymą, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir A spektro ultravioletinių spindulių (PUVA) terapiją, kuriems negalima jo taikyti arba kurie jo netoleruoja.

Vaikų psoriazė

Apremilast Accord skirtas vidutinio sunkumo ar sunkiai paprastajai (plokštelinei) psoriazei gydyti vaikams ir paaugliams nuo 6 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 20 kg, kuriems gali būti skiriama sisteminė terapija.

Bechčeto liga

Apremilast Accord skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia burnos opos, susijusios su Bechčeto liga (BL), ir kuriems gali būti skiriama sisteminė terapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Apremilast Accord turi pradėti psoriazės, psoriazinio artrito ar Bechčeto ligos diagnozavimo ir gydymo srityje patyrę specialistai.

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems psoriaziniu artritui, psoriaze arba Bechčeto liga

Suaugusiems pacientams rekomenduojama apremilasto dozė yra 30 mg, vartojama per burną du kartus per parą. Reikia laikytis toliau 1 lentelėje nurodyto pradinio preparato titravimo grafiko.

1 lentelė. Suaugusiųjų pacientų ozės titravimo grafikas

1 diena	2 diena		3 diena		4 diena		5 diena		6 diena ir toliau	
Ryte	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze

Rekomenduojama apremilasto dozė 6 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze, priklauso nuo kūno svorio. Vaikams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg (neimtina), rekomenduojama apremilasto dozė yra 20 mg, vartojama per burną du kartus per parą, o vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg, – 30 mg, vartojama per burną du kartus per parą, laikantis 2 lentelėje pateikto pradinio vaistinio preparato titravimo grafiko.

2 lentelė. Vaikų dozės titravimo grafikas

Kūno svoris	1 diena	2 diena		3 diena		4 diena		5 diena		6 diena ir toliau	
	Ryte	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare	Ryte	Vakare
Nuo 20 kg iki 50 kg (neimtina)	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg arba daugiau	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Visos indikacijos (suaugusiųjų ir vaikų psoriazė, psoriazinis artritas, Bechčeto liga)

Po pradinio titravimo pakartotinis titravimas nereikalingas.

Rekomenduojamą apremilasto dozę du kartus per parą reikia vartoti maždaug 12 valandų intervalu (ryte ir vakare), neribojant maisto.

Jeigu pacientas praleido dozę, kitą dozę reikia vartoti kiek galima greičiau. Jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima ir reikia vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Pagrindinių tyrimų metu didžiausias pagerėjimas pastebėtas per pirmąsias 24 gydymo savaites PsA ir PSOR sergantiems tiriamiesiems ir per pirmąsias 12 gydymo savaitę gydant nuo BL. Jei po šio laikotarpio pacientui gydymo nauda nenustatyta, reikia vėl apsvarstyti, ar verta tęsti šį gydymą. Reikia reguliariai vertinti paciento reakciją į gydymą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Šiai pacientų grupei dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiems pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, psoriaze arba Bechčeto liga

Suaugusiems pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml per minutę, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę), apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą. Pradinio dozės titravimo šiai grupei metu rekomenduojama apremilastą titruoti remiantis 1 lentelėje pateiktu vartojimo tik ryte grafiku, o vakare vartojamas dozės praleisti (žr. 5.2 skyrių).

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia psoriaze

6 metų ir vyresniems vaikams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. 6 metų ir vyresniems vaikams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis nei 30 ml per minutę, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę), rekomenduojama koreguoti dozę. Vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg, apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg vieną kartą per parą, o vaikams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg (neimtina), – iki 20 mg vieną kartą per parą. Pradinio dozės titravimo šioms grupėms metu rekomenduojama apremilastą titruoti remiantis 2 lentelėje pateiktu vartojimo tik ryte grafiku atitinkamai kūno svorio kategorijai, o vakare vartojamas dozės praleisti.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze, kurie yra iki 6 metų arba kurių kūno svoris mažesnis nei 20 kg, arba esant kitoms pediatriinėms indikacijoms, neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Apremilast Accord skirtas vartoti per burną. Plėvele dengtą tabletę reikia praryti visą, ją galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkų viduriavimą, pykinimą ir vėmimą, kurie buvo susiję su apremilasto vartojimu. Dauguma reiškinių pasireiškė pirmosiomis gydymo savaitėmis. Kai kuriais atvejais pacientai dėl to buvo hospitalizuoti. Komplikacijų rizika gali būti didesnė 65 metų ir vyresniems pacientams. Jeigu pacientui pasireiškia sunkus viduriavimas, pykinimas arba vėmimas, gali tekti nutraukti gydymą apremilastu.

Psichikos sutrikimai

Apremilasto vartojimas yra susijęs su padidėjusia psichikos sutrikimų, tokių kaip nemiga, nerimas, pakitusi nuotaika ir depresija, rizika. Buvo nustatyta minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti, įskaitant savižudybę, atvejų, vaisto skiriant pacientams, anksčiau sirgusiems depresija arba ja nesirgusiems (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientams anksčiau pasireiškė arba šiuo metu pasireiškia psichikos sutrikimų simptomų arba planuojama kartu skirti gydymą kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti psichikos sutrikimų, prieš pradedant arba tęsiant gydymą apremilastu būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Pacientams ir juos prižiūrintiems asmenims turi būti paaiškinta, kad jie turi informuoti vaistinį preparatą išrašiusį gydytoją apie visus elgesio ir nuotaikos pasikeitimus bei mintis apie savižudybę. Jeigu pacientui pasireiškia nauji arba pablogėja esami psichikos sutrikimų simptomai, atsiranda minčių apie savižudybę ar bandymų nusižudyti, gydymą apremilastu rekomenduojama nutraukti.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas, Apremilast Accord dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

6 metų ir vyresniems vaikams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg, dozę reikia sumažinti iki 30 mg vieną kartą per parą, o vaikams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg (neimtinai), – iki 20 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Per mažai sveriantys pacientai

Pacientų, kurie gydymo pradžioje per mažai sveria ir vaikų, kurių kūno masės indeksas gydymo pradžioje yra ribinis arba mažas, kūno svorį reikia reguliariai tikrinti. Pasireiškus nepaaiškinamam ir kliniškai reikšmingam svorio kritimui, šiuos pacientus turi įvertinti gydytojas ir reikia apsvarstyti, ar nereikia gydymo nutraukti.

Ispėjimas (-ai) apie pagalbines medžiagas

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartojant stiprų citochromo P450 3A4 (CYP3A4) fermento induktorių rifampiciną, sumažėjo sisteminė apremilasto ekspozicija, dėl to gali sumažėti apremilasto veiksmingumas. Todėl vartoti stiprius CYP3A4 fermentų induktorius (pvz., rifampiciną, fenobarbitalį, karbamazepiną, fenitoiną ir jonažolės preparatus) kartu su apremilastu nerekomenduojama. Vartojant apremilastą kartu su daugkartinėmis rifampicino dozėmis, apremilasto plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) bei didžiausia koncentracija serume (C_{max}) sumažėjo atitinkamai maždaug 72 % ir 43 %. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 (pvz., rifampicino) induktoriais, sumažėja apremilasto ekspozicija, dėl to gali sumažėti klinikinis atsakas.

Klinikinių tyrimų metu apremilastas buvo vartojamas kartu su vietine terapija (įskaitant kortikosteroidus, šampūnus, kurių sudėtyje yra deguto, salicilo rūgšties preparatus galvos odai) ir UVB fototerapija.

Kliniškai reikšmingos ketokonazolo ir apremilasto sąveikos nenustatyta. Apremilastą galima vartoti kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, pvz., ketokonazolu.

Farmakokinetinės apremilasto ir metotreksato sąveikos psoriazinio artritu sergantiems pacientams nenustatyta. Apremilastą galima vartoti kartu su metotreksatu.

Farmakokinetinės apremilasto ir geriamųjų kontraceptinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir norgestimato, sąveikos nenustatyta. Apremilastą galima vartoti kartu su geriamaisiais kontraceptiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Prieš pradėdant gydymą, reikia atmesti nėštumo galimybę. Vaisingoms moterims reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad būtų išvengta nėštumo gydymo metu.

Nėštumas

Duomenų apie apremilasto vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Apremilasto negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Apremilasto poveikis vaikingumui pasireiškė vaisiaus žūtimi gimdoje pelėms bei beždžionėms ir sumažėjusiu vaisiaus svoriu bei uždelstu kaulėjimu pelėms, duodant dozes, didesnes už dabar rekomenduojamą didžiausią dozę žmogui. Tokio poveikio nenustatyta, kai ekspozicija gyvūnams buvo 1,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Apremilasto aptikta žindančių pelių piene (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar apremilastas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti, todėl apremilastas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą žmonėms nėra. Atliekant gyvūnų tyrimus su pelėmis, nepageidaujamo poveikio vaisingumui nenustatyta, kai patinams ekspozicija buvo 3 kartus didesnė už klinikinę, patelėms – 1 kartą didesnė už klinikinę ekspoziciją. Iki klinikiniai vaisingumo duomenys pateikiami 5.3 skyriuje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Apremilastas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos suaugusiems vartojant apremilastą nuo PsA ir PSOR yra virškinimo trakto (VT) sutrikimai, įskaitant viduriavimą (15,7 %) ir pykinimą (13,9 %). Tarp kitų dažniausiai nustatomų nepageidaujamų reakcijų yra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (8,4 %), galvos skausmas (7,9 %) ir įtampos tipo galvos skausmas (7,2 %), jos dažniausiai būna nesunkios arba vidutinio sunkumo.

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos suaugusiems vartojant apremilastą nuo BL yra viduriavimas (41,3 %), pykinimas (19,2 %), galvos skausmas (14,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (11,5 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (8,7 %), vėmimas (8,7 %) ir nugaros skausmas (7,7 %). Šios reakcijos dažniausiai būna nesunkios ar vidutinio sunkumo.

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 2 gydymo savaites ir paprastai praeina per 4 savaites.

Padidėjusio jautrumo reakcijos nustatomos nedažnai (žr. 4.3 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apremilastu gydytiems suaugusiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) bei visų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje OSK ir dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą nustatytos, remiantis apremilasto klinikinių plėtos tyrimų programos duomenimis ir vartojimo po vaistinio preparato registracijos patirtimi suaugusiems pacientams. Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis yra dažnis, nustatytas apremilasto grupėse atliekant keturis III fazės psoriazinio artrito (PsA) tyrimus ($n = 1\,945$), arba du III fazės psoriazės (PSOR) tyrimus ($n = 1\,184$) ir III fazės BL tyrimą ($n = 207$). Didžiausias dažnis pagal visas duomenų bazės, pateikiamas 3 lentelėje.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, nustatytų sergant psoriaziniu artritu (PsA), psoriaze (PSOR) ir Bechčeto liga (BL), santrauka

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a
	Dažnas	Bronchitas
		Nosiaryklės uždegimas*
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas*
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nemiga
		Depresija
	Nedažnas	Mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti
		Nerimas
		Pakitusi nuotaika
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas ^{*,a}
	Dažnas	Migrena*
		Įtampos tipo galvos skausmas*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas*
		Pykinimas*
	Dažnas	Vėmimas*
		Dispepsija
		Dažnas tuštinimasis
		Viršutinės pilvo dalies skausmas*
		Gastroezofaginio reflukso liga
	Nedažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Išbėrimas
		Dilgėlinė
	Dažnis nežinomas	Angioneurozinė edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Nugaros skausmas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Nedažnas	Svorio sumažėjimas

* Mažiausiai viena iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo vertinta kaip sunki

^a Dažnis nurodytas kaip dažnas sergant PSA ir PSOR

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Psichikos sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie nedažnus minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti atvejus, o po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautas pranešimas apie įvykdytą savižudybę. Pacientams ir juos prižiūrintiems asmenims turi būti paaiškinta, kad jie turi informuoti vaistinį preparatą išrašiusį gydytoją apie bet kokias mintis apie savižudybę (žr. 4.4 skyrių).

Kūno svorio mažėjimas

Klinikinių tyrimų metu buvo reguliariai tikrinamas pacientų svoris. Vidutinis nustatytas svorio sumažėjimas PsA ir PSOR sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems apremilastu ne ilgiau kaip 52 savaites, buvo 1,99 kg. Iš viso 14,3 % apremilastu gydytų pacientų svoris sumažėjo 5-10 %, 5,7 % apremilastu gydytų pacientų svoris sumažėjo daugiau nei 10 %. Nė vienam iš šių pacientų svorio sumažėjimo sukeltų aiškių klinikinių pasekmių nenustatyta. Dėl pasireiškusios svorio mažėjimo nepageidaujamos reakcijos gydymas buvo nutrauktas iš viso 0,1 % apremilastu gydytų pacientų. Vidutinis stebėtas svorio sumažėjimas 52 savaites apremilastu gydytiems BL sergantiems suaugusiems pacientams buvo 0,52 kg. Iš viso 11,8 % apremilastą vartojusių pacientų kūno svoris sumažėjo 5-10 %, o 3,8 % apremilastą vartojusių pacientų – daugiau kaip 10 %. Nė vienam iš šių pacientų akivaizdžių klinikinių svorio sumažėjimo pasekmių nenustatyta. Nė vienas iš pacientų nenutraukė tyrimo dėl nepageidaujamos sumažėjusio svorio reakcijos.

Žr. papildomą 4.4 skyriuje pateikiamą išpėjimą, taikomą pacientams, kurie per mažai sveria gydymo pradžioje.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų, kad senyviems, ≥ 65 metų pacientams, gali kilti didesnė tokių komplikacijų kaip sunkus viduriavimas, pykinimas ir vėmimas rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Apremilasto saugumas PsA, PSOR ar BL sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, neištirtas.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

PsA, PSOR ar BL klinikinių tyrimų metu saugumo savybės, nustatytos pacientams, kuriems buvo nesunkus inkstų sutrikimas, buvo panašios kaip pacientams, kurių inkstų veikla buvo normali. Apremilasto saugumas PsA, PSOR ar BL sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų sutrikimas, klinikiniais tyrimais neištirtas.

Vaikai

Apremilasto saugumas įvertintas 52 savaites trukusiame klinikiniame tyrime su 6–17 metų vaikais, sergančiais vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze (tyrimas SPROUT). Per tyrimą stebėti apremilasto saugumo duomenys atitiko anksčiau nustatytus suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze, saugumo duomenis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apremilastas buvo tiriamas sveikiems tiriamiesiems 4,5 dienos vartojant didžiausią 100 mg bendrą paros dozę (skiriamą po 50 mg du kartus per parą). Toks dozavimas toksinio poveikio nesukėlė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą. Perdozavus, patartina taikyti simptominę ir palaikomąją terapiją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AA32.

Veikimo mechanizmas

Apremilastas, geriamasis mažos molekulinės fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorius, veikia ląstelių viduje, moduliudamas uždegiminių ir priešuždegiminių mediatorių tinklą. FDE4 yra cikliniam adenozinomono fosfatui (cAMF) specifinė fosfodiesterazė (FDE), vyraujanti uždegiminėse ląstelėse. Slopinant PDE4, didėja cAMF koncentracija ląstelės viduje ir keičiantis TNF- α , IL-23, IL-17 ir kitų uždegiminių citokinų raiškiai, uždegiminė reakcija mažėja. Ciklinis AMF taip pat keičia priešuždegiminių citokinų, pvz., IL-10, koncentraciją. Šie uždegiminiai ir priešuždegiminiai mediatoriai yra susiję su psoriaziniu artritu ir psoriaze.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo psoriaziniu artritu sergantys pacientai, apremilastas reikšmingai moduliavo, tačiau pilnai neslopino plazmos baltymų IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 ir TNF- α koncentracijos. Po 40 gydymo apremilastu savaičių plazmos baltymų IL-17 ir IL-23 koncentracija sumažėjo, o IL-10 – padidėjo. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo psoriaze sergantys pacientai, apremilastas mažino pažeisto odos epidermio storį, uždegiminę ląstelių infiltraciją ir uždegiminių genų raišką, įskaitant ir atsakingus už azoto oksido sintezės skatinimą (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ir IL-8. Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo apremilastu gydyti Bechčeto liga sergantys pacientai, nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys tarp TNF-alfa pokyčio plazmoje ir klinikinio veiksmingumo, išmatuoto pagal burnos opų skaičių.

Apremilastas, vartojamas iki 50 mg du kartus per parą, dozėmis, QT intervalo sveikiems tiriamiesiems nepailgino.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Psoriazinis artritas

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 3 daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus panašios metodologijos tyrimus (tyrimus PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3), kuriuose dalyvavo aktyviu PsA (≥ 3 patinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai) sergantys suaugę pacientai, nepaisant ankstesnio gydymo sintetiniais arba biologiniais LEMVNR. Iš viso 1 493 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti ir gavo placebo, 20 mg apremilasto arba 30 mg apremilasto dozes, vartojamas per burną du kartus per parą.

Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems PsA diagnozuotas mažiausiai prieš 6 mėnesius. Dalyvaujantiems tyrime PALACE 3 taip pat turėjo būti nustatytas bent vienas psoriazinis odos pažeidimas (mažiausiai 2 cm skersmens). Apremilastas buvo vartojamas monoterapija (34,8 %) arba kartu su stabiliomis sintetinių LEMVNR dozėmis (65,2 %). Pacientai vartojo apremilastą kartu su vienu iš šių preparatų: metotreksatu (MTX, ≤ 25 mg per savaitę, 54,5 %), sulfasalazinu (SSZ, ≤ 2 g per parą, 9,0 %) ir leflunomidu (LEF; ≤ 20 mg per parą, 7,4 %). Kartu taikyti gydymą biologiniais LEMVNR, įskaitant TNF blokatorius, nebuvo leidžiama. Į šiuos 3 tyrimus buvo įtraukti pacientai, sergantys kiekvieno potipio PsA, įskaitant simetrinį poliartritą (62,0 %), asimetrinį oligoartritą (26,9 %), distalinį interfalanginį (DIP) sąnarių artritą (6,2 %), mutiluojantį artritą (2,7 %) ir vyraujančią spondilitą (2,1 %). Buvo įtraukti pacientai, jau sergantys entesopatija (63 %) arba daktilitu (42 %). Iš viso 76,4 % pacientų anksčiau buvo gydomi tik sintetiniais LEMVNR, 22,4 % pacientų anksčiau buvo gydomi biologiniais LEMVNR, įskaitant 7,8 % pacientų, kuriems ankstesnis gydymas biologiniais LEMVNR buvo neveiksmingas. PsA ligos trukmės mediana buvo 5 metai.

Remiantis tyrimo metodologija, buvo laikoma, kad pacientams, kuriems 16 savaitę skausmingų ir patinusių sąnarių skaičius nesumažėjo mažiausiai 20 %, atsakas nepasireiškė. Placebą vartojusiems pacientams, kurie buvo priskirti pacientams, kuriems atsakas nepasireiškė, atsitiktinių imčių būdu

santykiu 1:1 pakartotinai aklai skirta vartoti 20 mg apremilasto du kartus per parą arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. 24 savaitę visiems likusiems placebo vartojusiems pacientams vietoj placebo buvo skirta vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. Po 52 savaičių gydymo pacientai galėjo toliau atvirai vartoti 20 mg arba 30 mg apremilasto tyrimų PALACE 1, PALACE 2 ir PALACE 3 ilgalaikių tęstinių fazių metu; iš viso gydymas truko iki 5 metų (260 savaičių).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie 16 savaitę pasiekė Amerikos reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ARK) 20 atsaką, procentinė dalis.

Vertinant pagal ARK 20 atsako kriterijus, gydymas apremilastu 16 savaitę reikšmingai pagerino PsA požymius ir simptomus, lyginant su placebo. Pacientų santykis, kuriems atsakas 16 savaitę buvo ARK 20/50/70 (PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 tyrimų metu ir jungtiniai duomenys iš PALACE 1, PALACE 2 ir PALACE 3 tyrimų), kai apremilastas buvo vartojamas po 30 mg du kartus per parą, pateiktas 4 lentelėje. ARK 20/50/70 atsakas išliko ir 24 savaitę.

Tarp pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, atsako ARK 20/50/70 dažnis jungtinių tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 metu išliko 52 savaites (1 pav.).

4 lentelė. Pacientų santykis, kuriems 16 savaitę nustatytas ARK atsakas, atliekant PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 ir jungtinius tyrimus

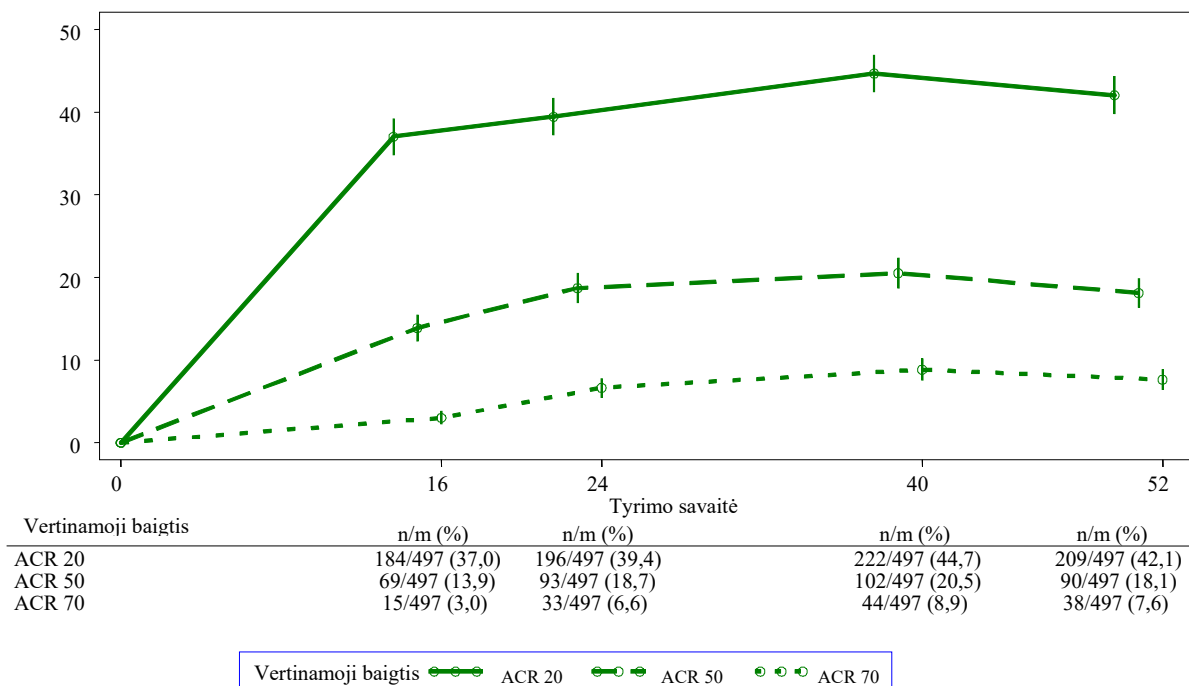
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		JUNGTTINIAI	
	Placebas +/- LEMVNR N = 168	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 168	Placebas +/- LEMVNR N = 159	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 162	Placebas +/- LEMVNR N = 169	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 167	Placebas +/- LEMVNR N = 496	30 mg apremilasto du kartus per parą +/- LEMVNR N = 497
ARK 20^a								
16 savaitė	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ARK 50								
16 savaitė	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ARK 70								
16 savaitė	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p ≤ 0,01 vartojant apremilastą, palyginti su placebo.

**p ≤ 0,001 vartojant apremilastą, palyginti su placebo.

^a N yra pacientų, atrinktų atsitiktinių imčių būdu ir gydytų, skaičius.

1 paveikslas. Santykis pacientų, kuriems iki 52 savaitės nustatytas ARK 20/50/70 atsakas atliekant jungtinę tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 analizę (PAN*)



*PAN -priskirtas atsako nebuvimas. Tiriamieji, kurie anksčiau numatytojo laiko nutraukė dalyvavimą tyrime, ir tiriamieji, apie kuriuos nepakanka duomenų, kad būtų galima aiškiai nustatyti atsako būseną tam tikru metu, yra laikomi tirimaisisi, kuriems atsako nebuvo.

Tarp 497 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, 375 (75 %) pacientų šis gydymas vis dar buvo taikomas 52 savaitę. Šiems pacientams ARK 20/50/70 atsakas 52 savaitę buvo atitinkamai 57 %, 25 % ir 11 %. Tarp 497 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, 375 (75 %) pacientai buvo įtraukti į ilgalaikius tęstinius tyrimus, iš jų 221 pacientui (59 %) šis gydymas vis dar buvo taikomas 260 savaitę. Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu ARK atsakas išliko iki 5 metų.

Atsakas, nustatytas apremilastu gydytoje grupėje, buvo panašus pacientams, kartu vartojantiems ir nevartojantiems LEMVNR, įskaitant MTX. Pacientams, anksčiau gydytiems LEMVNR arba biologiniais preparatais, kurie vartojo apremilastą, ARK 20 atsakas 16 savaitę buvo didesnis nei pacientams, vartojusiems placebo.

Panašus ARK atsakas nustatytas pacientams, sergantiems skirtingų potipių PsA, įskaitant distalinį interfalanginį poliartritą (DIP). Pacientų, sergančių mutiliuojančio artrito ir vyraujančio spondilito potipiais, skaičius buvo per mažas, kad būtų galima atlikti reikšmingą įvertinimą.

Atliekant tyrimus PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3, 16 savaitę nustatytas ligos aktyvumo indekso (angl. *Disease Activity Scale*, DAS) 28 pagerėjimas dėl C reaktyvaus baltymo (CRB) ir pacientų, atitikusių modifikuoto PsA atsako kriterijus (PsAAK), dalis apremilasto grupėje buvo didesnė nei placebo grupėje (atitinkamai nominali p vertė $p \leq 0,0004$, $p \leq 0,0017$). Šis pagerėjimas išliko 24 savaitę. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, DAS28 (CRB) indeksas ir PsAAK atsakas išliko iki 52 savaitės.

16 ir 24 savaitę apremilastu gydytiems pacientams nustatytas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikos rodiklių (pvz., patinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų / jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito bei entezito) ir psoriazės pažeistos odos būklės pagerėjimas. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, šis pagerėjimas išliko iki 52 savaitės.

Ilgalaikių atvirųjų tęstinių tyrimų metu klinikinis atsakas išliko, esant tiems patiems periferinio aktyvumo rodikliams ir psoriazės pasireiškimams odoje, iki 5 gydymo metų.

Funkcinė būklė ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Vertinant tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 ir jungtinių tyrimų 16 savaitės duomenis pagal sveikatos įvertinimo anketos negalios indekso (angl. *disability index of the health assessment questionnaire*, HAQ-DI) pokytį nuo pradinio lygio, apremilastu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas funkcinės būklės pagerėjimas lyginant su placebo. HAQ-DI pagerėjimas išliko 24 savaitę.

Jungtinėje atvirosios fazės tyrimų PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 analizėje pacientų grupėje, kurioje pacientams nuo pat pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, HAQ-DI pokytis 52 savaitę nuo pradinio lygio buvo -0,333.

Vertinant tyrimus PALACE 1, PALACE 2 bei PALACE 3 pagal trumposios sveikatos būklės apklausos 2 versijos (angl. *Short Form Health Survey version 2*, SF-36v2) funkcinės būklės (FB) dalies ir lėtinės ligos gydymo funkcijos vertinimo klausimyno – nuovargio dalies (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-fatigue)*) pokytį nuo pradinio lygio, 16 ir 24 savaitę pacientams, gydytiems apremilastu, nustatytas reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas lyginant su placebo. Pacientams, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti apremilastą nuo tyrimo pradžios ir toliau jį vartojo, funkcinės būklės ir *FACIT - fatigue* pagerėjimas išliko iki 52 savaitės.

Pagerėjusi funkcinė būklė, vertinama pagal HAQ-DI ir SF36v2FB dalį, ir *FACIT - fatigue* balai atvirųjų tęstinių tyrimų metu išliko iki 5 gydymo metų.

Suaugusiųjų psoriazė

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus (ESTEEM 1 ir ESTEEM 2), kuriuose dalyvavo iš viso 1 257 vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja (plokšteline) psoriaze sergantys pacientai, kurių pažeisto kūno paviršiaus plotas (KPP) sudarė $\geq 10\%$, psoriazės ploto ir sunkumo indekso (PPSI) balas buvo ≥ 12 , statinio bendro gydytojo vertinimo (angl. *Physicians' Global Assessment*, sPGA) balas buvo ≥ 3 (vidutinio sunkumo arba sunkus) ir kurie buvo tinkami gydyti fototerapija arba sistetine terapija.

Šių tyrimų metodologija buvo panaši iki 32 savaitės. Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą arba placebo 16 savaitių (placebu kontroliuojama fazė), o nuo 16 iki 32 savaitės visi pacientai vartojo 30 mg apremilasto du kartus per parą (palaikomoji fazė). Atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje (nuo 32 iki 52 savaitės) pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilastą ir kurių PPSI balas sumažėjo mažiausiai 75 % (PPSI-75) (ESTEEM 1) arba 50 % (PPSI-50) (ESTEEM 2), 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti placebo arba 30 mg apremilasto du kartus per parą. Pacientai, kuriems atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti placebo ir kuriems 32 savaitę PPSI-75 atsakas išnyko (ESTEEM 1) arba PPSI pagerėjimas sumažėjo 50 %, lyginant su pradiniu (ESTEEM 2), buvo pakartotinai gydomi 30 mg apremilasto du kartus per parą. Pacientai, kuriems iki 32 savaitės nebuvo pasiektas numatytas PPSI atsakas arba kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo, toliau vartojo apremilastą iki 52 savaitės. Visų tyrimo metu buvo leidžiama vartoti vietinius nestiprius kortikosteroidus ant veido, pažastų ir kirkšnių, deguto šampūną ir (arba) salicilo rūgšties preparatus galvos odai. Taip pat 32 savaitę tiriamiesiems, kuriems nebuvo pasiektas PPSI-75 atsakas ESTEEM 1 metu arba PPSI-50 atsakas ESTEEM 2 metu, kartu su 30 mg apremilasto vartojimu du kartus per parą buvo leidžiama vartoti vietinio poveikio vaistus nuo psoriazės ir (arba) naudoti fototerapiją.

Po 52 gydymo savaitių pacientai vėl galėjo atvirai vartoti 30 mg apremilasto tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 ilgalaikių tęstinių fazių metu; iš viso gydymas truko iki 5 metų (260 savaitių).

Abiejuose tyrimuose pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas PPSI-75, santykis. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas nulinis (0) arba beveik nulinis (1) sPGA balas, dalis.

Vidutinis pradinis PPSI balas buvo 19,07 (mediana 16,80), pacientų, kurių sPGA balas pradinio įvertinimo metu buvo 3 (vidutinio sunkumo) ir 4 (sunkus), dalis buvo atitinkamai 70,0 % ir 29,8 %, vidutinis pažeistas KPP sudarė 25,19 % (mediana 21,0 %). Maždaug 30 % visų pacientų, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija, ir 54 % anksčiau buvo taikoma tradicinė sisteminė ir (arba) biologinė terapija psoriazei gydyti (įskaitant nesėkmingą gydymą), 37 % pacientų anksčiau buvo taikoma sisteminė terapija, 30 % – biologinė terapija. Maždaug trečdaliui pacientų anksčiau nebuvo taikoma fototerapija, tradicinė sisteminė arba biologinė terapija. Iš viso 18 % pacientų anksčiau sirgo psoriaziniu artritu.

Pacientų, kuriems buvo pasiektas PPSI-50, -75 ir -90 atsakas ir nulinis (0) arba beveik nulinis (1) sPGA balas, santykis pateikiamas žemiau esančioje 5 lentelėje. Vertinant pacientų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas PPSI-75 atsakas, santykį, gydymas apremilastu reikšmingai pagerino vidutinio sunkumo arba sunkios paprastosios psoriazės pažeistos odos būklę lyginant su placebo. Klinikinis pagerėjimas, vertinant pagal sPGA, PPSI-50 ir PPSI-90 atsaką, taip pat nustatytas 16 savaitę. Be to gydymas apremilastu buvo naudingas vertinant daugybinius psoriazės pasireišimo simptomus, įskaitant niežėjimą, nagų ligą, pažeistą galvos odą bei gyvenimo kokybės rodiklius.

5 lentelė. Klinikinis atsakas 16 savaitę tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu (VAP^a PSDP^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebas	30 mg du kartus per parą APR*	Placebas	30 mg du kartus per parą APR*
N	282	562	137	274
PPSI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d nulinis arba beveik nulinis, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PPSI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PPSI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
KPP^e Procentinis pokytis (%), vidurkis ± SN	-6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Pokytis pagal Niežėjimo VAS^f (mm), vidurkis ± SN	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ± 35,46
Pokytis pagal DGKI^g, vidurkis ± SN	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Pokytis pagal SF-36 PSI^h, vidurkis ± SN	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 apremilastą lyginant su placebo, išskyrus ESTEEM 2 PPSI 90 ir pokytį pagal SF-36 PSI, čia atitinkamai p = 0,0042 ir p = 0,0078.

^a VAP = visos analizės populiacija

^b PSDP = paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

^c PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas

^d sPGA = statinis Gydytojo bendras įvertinimas

^e KPP = kūno paviršiaus plotas

^f VAS = vizualinė analoginė skalė; 0 = geriausias, 100 = blogiausias

^g DGKI = dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas, 0 = geriausias, 30 = blogiausias

^h SF-36 PSI = Medicininių rezultatų tyrimo 36 klausimų trumpoji sveikatos būklės apklausa, Psichinės sveikatos indeksas

Klinikinė apremilasto nauda nustatyta įvairiuose pogrupiuose, apibrėžtuose pagal pradinę demografiją ir pradines klinikinės ligos charakteristikas (įskaitant psoriazės ligos trukmę ir pacientus, anksčiau sirgusius psoriaziniu artritu). Klinikinė apremilasto nauda taip pat nustatyta, nepriklausomai nuo ankstesnio vaistų nuo psoriazės vartojimo ir atsako į ankstesnį psoriazės gydymą. Panašus atsako dažnis nustatytas visose svorio grupėse.

Atsakas į apremilastą buvo greitas, iki 2 savaitės psoriazės požymių bei simptomų pagerėjimas, įskaitant PPSI, odos diskomfortą / skausmą ir niežėjimą, buvo reikšmingai geresnis lyginant su placebo. Apskritai PPSI atsakas buvo pasiektas iki 16 savaitės ir išliko iki 32 savaitės.

Abiejuose tyrimuose atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje pacientams, kuriems 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti apremilastą, vidutinis procentinis PPSI pagerėjimas nuo pradinio lygio išliko stabilus (6 lentelė).

6 lentelė. Išliekantis poveikis tiriamiesiems, kuriems 0 savaitę atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti APR 30 du kartus per parą ir pakartotinai atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti APR 30 du kartus per parą ir nuo 32 savaitės iki 52 savaitės

	Laikas	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacientai, kurie 32 savaitę pasiekė PPSI-75	Pacientai, kurie 32 savaitę pasiekė PPSI-50
Procentinis pokytis pagal PPSI nuo pradinio lygio, vidurkis (%) ± SN^a	16 savaitė	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	32 savaitė	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	52 savaitė	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Pokytis pagal DGKI nuo pradinio lygio, vidurkis ± SN^a	16 savaitė	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	32 savaitė	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	52 savaitė	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Tiriamųjų, kuriems galvos odos psoriazės PGA (ScPGA) yra 0 arba 1, dalis, n/N (%)^b	16 savaitė	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	32 savaitė	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	52 savaitė	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Įtraukti tiriamieji, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti APR 30 du kartus per parą ir vertė pradinio įvertinimo metu bei vertė po pradinio įvertinimo tirtąją tyrimo savaitę.

^b N grindžiamas tiriamaisiais, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta vidutinio sunkumo arba sunkesnė galvos odos psoriazė, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti APR 30 du kartus per parą. Tiriamieji, apie kuriuos duomenų nebuvo, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems atsako nebuvo.

Tyrimo ESTEEM 1 metu maždaug 61 % pacientų, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą, 52 savaitę nustatytas PPSI-75 atsakas. Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių gydymo nutraukimo fazėje 32 savaitę pakartotinai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebą ir kuriems PPSI-75 atsakas buvo mažiausias, 52 savaitę PPSI-75 atsakas buvo 11,7 % pacientų. Laiko iki PPSI-75 atsako praradimo mediana tarp pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti placebą, buvo 5,1 savaitės.

Tyrimo ESTEEM 2 metu maždaug 80,3 % pacientų, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą, 52 savaitę nustatytas PPSI-50 atsakas. Pacientams, kuriems pakartotinai atsitiktinių imčių būdu 32 savaitę buvo skirta vartoti placebą ir kuriems PPSI-50 atsakas buvo mažiausias, 52 savaitę PPSI-50 atsakas buvo 24,2 % pacientų. Laiko mediana iki PPSI pagerėjimo sumažėjimo 50 % 32 savaitę buvo 12,4 savaitės.

Po randomizuoto gydymo nutraukimo 32 savaitę maždaug 70 % tyrimo ESTEEM 1 pacientų ir 65,6 % tyrimo ESTEEM 2 pacientų, pakartotinai pradėjus gydymą apremilastu, vėl pasireiškė PPSI-75 (ESTEEM 1) arba PPSI-50 (ESTEEM 2) atsakas. Dėl tyrimo metodologijos pakartotinio tyrimo trukmė buvo įvairi ir svyravo nuo 2,6 iki 22,1 savaitės.

Tyrimo ESTEEM 1 metu pacientams, kuriems tyrimo pradžioje atsitiktinių imčių būdu skirta vartoti apremilastą ir kuriems 32 savaitę PPSI-75 atsakas nepasireiškė, nuo 32 iki 52 savaitės buvo leidžiama kartu vartoti vietinio poveikio preparatus ir (arba) taikyti UVB fototerapiją. Vartojant apremilastą kartu su vietinio poveikio preparatais ir (arba) taikant gydymą fototerapija, 52 savaitę PPSI-75 atsakas pasireiškė 12 % pacientų.

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant pagal vidutinį procentinį nagų psoriazės sunkumo indekso (NPSI) pokytį nuo pradinio lygio, 16 savaitę nustatytas reikšmingas nagų psoriazės pagerėjimas (sumažėjimas) apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gydytais

pacientais (atitinkamai $p < 0,0001$ ir $p = 0,0052$). Nuolat apremilastu gydytiems pacientams 32 savaitę nustatytas tolesnis nagų psoriazės gerėjimas.

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant pacientų, kuriems 16 savaitę nustatytas nulinis (0) arba minimalus (1) galvos odos psoriazės bendras gydytojo vertinimo (angl. *Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*, ScPGA) balas, santykį, nustatytas reikšmingas mažiausiai vidutinio sunkumo galvos odos psoriazės (≥ 3) pagerėjimas apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gavusiais pacientais ($p < 0,0001$ abiejų tyrimų metu). Šis pagerėjimas išliko tiriamiesiems, kuriems nuo 32 savaitės iki 52 savaitės pakartotinai skirta vartoti apremilastą (6 lentelė).

Tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 metu, vertinant dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) ir SF-36v2 PSI, apremilastą vartojantiems pacientams nustatytas reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas, lyginant su placebo gydytais pacientais (5 lentelė). Pagerėjimas pagal DGKI išliko iki 52 savaitės tiriamiesiems, kuriems 32 savaitę atsitiktinių imčių būdu pakartotinai skirta vartoti apremilastą (6 lentelė). Taip pat tyrimo ESTEEM 1 metu vertinant darbinės veiklos apribojimų anketos (angl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) indeksą, nustatytas reikšmingas pagerėjimas apremilastą vartojantiems pacientams, lyginant su placebo gavusiais pacientais.

Tarp 832 pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 30 mg apremilasto du kartus per parą, 443 (53 %) pacientai buvo įtraukti į atvirojo tyrimus ESTEEM 1 ir ESTEEM 2, 115 iš šių pacientų (26 %) vis dar buvo taikomas gydymas 260 savaitę. Pacientams, kurie toliau vartojo apremilastą tyrimų ESTEEM 1 ir ESTEEM 2 atvirųjų tyrimų fazių metu, PPSI balo, pakitusio KPP, niežėjimo, nagų ir gyvenimo kokybės rodiklių pagerėjimas iš esmės išliko iki 5 metų.

30 mg apremilasto du kartus per parą vartojimo ilgalaikis saugumas pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu ir psoriaze, buvo vertinamas iš viso iki 5 gydymo metų. Ilgalaikė apremilasto vartojimo patirtis atvirųjų tyrimų metu iš esmės buvo panaši kaip 52 savaitžių tyrimų metu.

Vaikų psoriazė

Atliktas daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas (SPROUT) su 245 vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze sergančiais 6–17 metų (imtinai) vaikais, kurie buvo tinkami gydyti fototerapija arba sistetine terapija. Į tyrimą buvo įtraukti tiriamieji, kurių sPGA balas buvo ≥ 3 (vidutinio sunkumo arba sunki liga), pažeistas KPP – ≥ 10 %, PPSI balas – ≥ 12 , o psoriazė buvo nepakankamai kontroliuojama vietine terapija arba jai netinkama.

Tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu santykiu 2:1 buvo skirta 16 savaitžių vartoti apremilastą ($n = 163$) arba placebo ($n = 82$). Tiriamiesiems, kurių pradinis svoris buvo nuo 20 kg iki < 50 kg, buvo skiriama 20 mg apremilasto du kartus per parą arba placebo du kartus per parą, o tiriamiesiems, kurių pradinis svoris buvo ≥ 50 kg, buvo skiriama 30 mg apremilasto du kartus per parą arba placebo du kartus per parą. 16 savaitę placebo grupei buvo skirta vartoti apremilastą (dozė nustatyta pagal pradinį svorį), o apremilasto grupė ir toliau vartojo vaistinį preparatą (pagal pradinę dozavimo tvarką) iki 52 savaitės. Tiriamiesiems buvo leista naudoti mažo stiprumo arba silpnus vietinius kortikosteroidus veidui, pažastims ir kirkšnims bei nemedikamentinius odos drėkiklius tik kūno pažeidimams.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas sPGA atsakas (apibrėžiamas kaip nulinis [0] arba beveik nulinis [1] balas, sumažėjęs bent 2 taškais, palyginti su pradiniu balu), dalis. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kuriems 16 savaitę buvo pasiektas PPSI-75 atsakas (PPSI balas sumažėjo bent 75 %, palyginti su pradiniu balu), dalis. Kitos vertinamosios baigtys 16 savaitę buvo tiriamųjų, kurie pasiekė PPSI-50 atsaką (PPSI balas sumažėjo bent 50 %, palyginti su pradiniu balu), PPSI-90 atsaką (PPSI balas sumažėjo bent 90 %, palyginti su pradiniu balu) ir vaikų dermatologinio gyvenimo kokybės indekso (VDGKI) atsaką (bendras VDGKI balas 0 arba 1), dalys, pažeisto KPP procentinis pokytis nuo pradinio lygio, PPSI balo pokytis nuo pradinio balo ir bendro VDGKI balo pokytis nuo pradinio balo.

Į tyrimą įtrauktų tiriamųjų amžius svyravo nuo 6 iki 17 metų, amžiaus mediana – 13 metų; 41,2 % tiriamųjų buvo nuo 6 iki 11 metų, o 58,8 % tiriamųjų – nuo 12 iki 17 metų. Vidutinis pradinis pažeistas KPP buvo 31,5 % (mediana – 26,0 %), vidutinis pradinis PPSI balas – 19,8 (mediana –

17,2), o tiriamųjų, kurių sPGA balas buvo 3 (vidutinio sunkumo) ir 4 (sunki), dalis pradžioje buvo atitinkamai 75,5 % ir 24,5 %. Iš visų į tyrimą įtrauktų tiriamųjų 82,9 % anksčiau nebuvo taikyta tradicinė sisteminė terapija, 82,4 % – fototerapija, o 94,3 % – biologinė terapija.

Veiksmingumo rezultatai 16 savaitę pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Vaikų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze, veiksmingumo rezultatai 16 savaitę (ITT populiacija)

Vertinamoji baigtis ^a	SPROUT	
	Placebas	Apremilastas
Atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų skaičius	N = 82	N = 163
sPGA atsakas ^b	11,5 %	33,1 %
PPSI-75 atsakas ^b	16,1 %	45,4 %
PPSI-50 atsakas ^b	32,1 %	70,5 %
PPSI-90 atsakas ^b	4,9 %	25,2 %
Pažeisto KPP ^c procentinis pokytis nuo pradinio lygio	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
VDGKI balo pokytis nuo pradinio balo ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Tiriamųjų, kurių pradinis VDGKI balas ≥ 2, skaičius	N = 76	N = 148
VDGKI atsakas ^b	31,3 %	35,4 %

KPP = kūno paviršiaus plotas; VDGKI = vaikų dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas;

ITT = ketinimas gydytis (angl. *Intent To Treat*); PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas;

sPGA = statinis gydytojo bendras įvertinimas (angl. *Static Physicians' Global Assessment*)

^a 20 arba 30 mg apremilasto du kartus per parą, palyginti su placebo 16 savaitę; p vertė < 0,0001 vertinant sPGA atsaką ir PPSI-75 atsaką, nominali p vertė < 0,01 vertinant visas kitas vertinamąsias baigtis, išskyrus VDGKI atsaką (nominali p vertė – 0,5616)

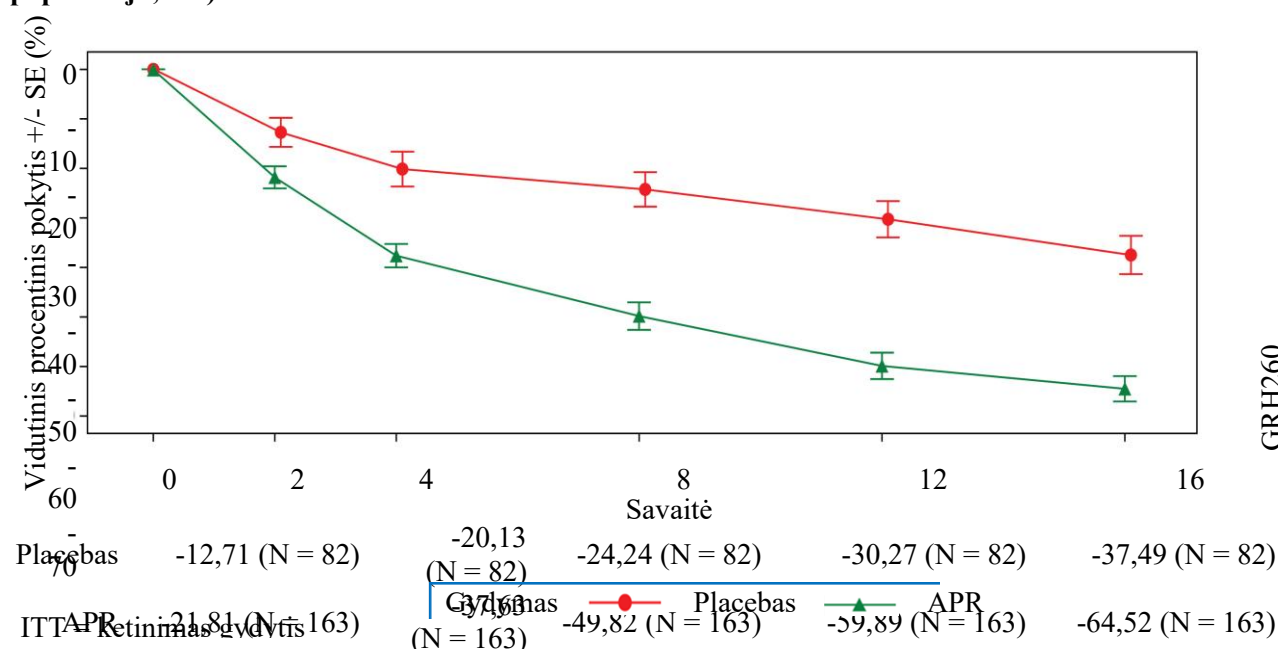
^b Tiriamųjų, kuriems pasiektas atsakas, dalis

^c Mažiausiųjų kvadratų vidurkis +/- standartinė paklaida

^d 0 = geriausias balas, 30 = blogiausias balas

Vidutinis procentinis bendro PPSI balo pokytis nuo pradinio balo apremilastu ir placebo gydytiems tiriamiesiems per placebo kontroliuojamą etapą pateiktas 2 paveiksle.

2 paveikslas. Procentinis bendro PPSI balo pokytis nuo pradinio balo 16 savaitę (ITT populiacija; MI)



Pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas apremilastas, sPGA atsakas, PPSI-75 atsakas ir kitos vertinamosios baigtys, pasiektos 16 savaitę, išliko iki 52 savaitės.

Bechčeto liga

Apremilasto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti III fazės daugiacentriame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrime (RELIEF), kuriame dalyvavo suaugusieji pacientai, sergantys aktyvia Bechčeto liga (BL), pasireiškiančia burnos opomis. Anksčiau pacientai buvo gydyti bent vienu nebiologiniu BL vaistu nuo burnos opų ir buvo kandidatai sisteminiam gydymui. Gretutinis gydymas nuo BL nebuvo leidžiamas. Tyrimo populiacija atitiko Tarptautinės tyrimų grupės (angl. *International Study Group*, ISG) BL kriterijus: pacientams anksčiau buvo nustatyta odos pažeidimų (98,6 %), lytinių organų opų (90,3 %), skeleto ir raumenų sutrikimų (72,5 %), akių sutrikimų (17,4 %), centrinės nervų sistemos sutrikimų (9,7 %) ir virškinimo trakto sutrikimų (9,2 %), jiems pasireiškė epididimitas (2,4 %) ir kraujagyslių pažeidimai (1,4 %). Į tyrimą nebuvo įtraukti sunkia BL sergantys pacientai – jais buvo laikomi tie, kurie turėjo aktyvių svarbių organų sutrikimų (pvz., meningoencefalitą arba plaučių arterijos aneurizmą).

Iš viso 207 BL sergantys pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes santykiu 1:1 vartoti po 30 mg apremilasto dozę du kartus per parą (n = 104) arba placebo (n = 103) 12 savaičių (placebu kontroliuojama fazė), o nuo 12 iki 64 savaitės visiems pacientams buvo skiriama po 30 mg apremilasto du kartus per parą (aktyviojo gydymo fazė). Pacientų amžius buvo nuo 19 iki 72 metų, o amžiaus vidurkis buvo 40 metų. Vidutinė BL trukmė buvo 6,84 metų. Visiems pacientams anksčiau yra buvę pasikartojančių burnos opų, o atrankos ir randomizacijos metu jie turėjo mažiausiai 2 burnos opas: vidutinis pradinis burnos opų skaičius buvo atitinkamai 4,2 ir 3,9 apremilasto ir placebo grupėse.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo burnos opų skaičiaus nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės rodmenis plotas po kreive (angl. *Area Under the Curve*, AUC). Antrinės vertinamosios baigtys buvo kiti burnos opų rodikliai: burnos opų skausmas pagal vizualinę analoginę skalę (VAS), pacientų be burnos opų (visiškas atsakas) procentinė dalis, laikas iki burnos opų gijimo pradžios ir pacientų, kuriems burnos opos išgijo iki 6 savaitės ir kuriems burnos opos nebesireiškė per visus vizitus mažiausiai 6 papildomas savaites 12 savaičių placebo kontroliuojamos gydymo fazės metu, dalis. Kitos vertinamosios baigtys buvo Bechčeto sindromo aktyvumo balas (BSAB), BL dabartinė aktyvumo forma (BLDAF), įskaitant BL dabartinio aktyvumo indeksą (BLDAI), paciento suvokimas apie ligos aktyvumą, gydytojo bendras suvokimas apie ligos aktyvumą ir BL gyvenimo kokybės klausimynas (BLGKK).

Burnos opų matas

Du kartus per parą vartojama 30 mg apremilasto dozė, palyginti su placebo, žymiai pagerino burnos opų būklę, kaip parodo burnos opų skaičiaus AUC rodmuo nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės ($p < 0,0001$).

12 savaitę buvo stebimas reikšmingas kitų burnos opų rodiklių pagerėjimas.

8 lentelė. Klinikinis burnos opų atsakas 12 savaitę RELIEF tyrimo metu (ITT populiacijoje)

Vertinamoji baigtis^a	Placebas N = 103	Apremilastas 30 mg BID N = 104
Burnos opų skaičiaus AUC ^b rodmuo nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės (MI)	LS vidurkis 222,14	LS vidurkis 129,54
Burnos opų skausmo pokytis nuo pradinio vertinimo, matuojant pagal VAS ^c 12 savaitę (MMRM)	LS vidurkis -18,7	LS vidurkis -42,7
Tiriamųjų dalis, kuriems burnos opos išgijo (pacientai be burnos opų) iki 6 savaitės ir kuriems burnos opos nebesireiškė per visus vizitus mažiausiai 6 papildomas savaites 12 savaičių placebo kontroliuojamos gydymo fazės metu	4,9 %	29,8 %
Vidutinis laikas (savaitėmis) iki burnos opų išgijimo placebo kontroliuojamoje gydymo fazėje	8,1 savaitės	2,1 savaitės

Tiriamųjų, kurie 12 savaitę pasiekė visišką burnos opų atsaką, dalis (NRI)	22,3 %	52,9 %
Tiriamųjų, kurie 12 savaitę pasiekė dalinį burnos opų atsaką ^d , dalis (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT = ketinimas gydytis (angl. *Intent To Treat*); LS = mažiausių kvadratų metodas (angl. *Least Squares*); MI = daugybinis duomenų įterpimas (angl. *Multiple Imputation*); MMRM = kartotinių matavimų mišraus poveikio modelis (angl. *Mixed-Effects Model for Repeated Measures*); NRI = pacientų, kuriems nepasiektas atsakas, vertės įterpimas (angl. *non-responder imputation*); BID = du kartus per parą.

^a p vertė < 0,0001 visiems apremilasto vartojusiųjų grupės palyginimams su placebo grupe.

^b AUC = plotas po kreive (angl. *Area Under the Curve*).

^c VAS = vizualinė analoginė skalė; 0 = jokio skausmo, 100 = didžiausias įmanomas skausmas.

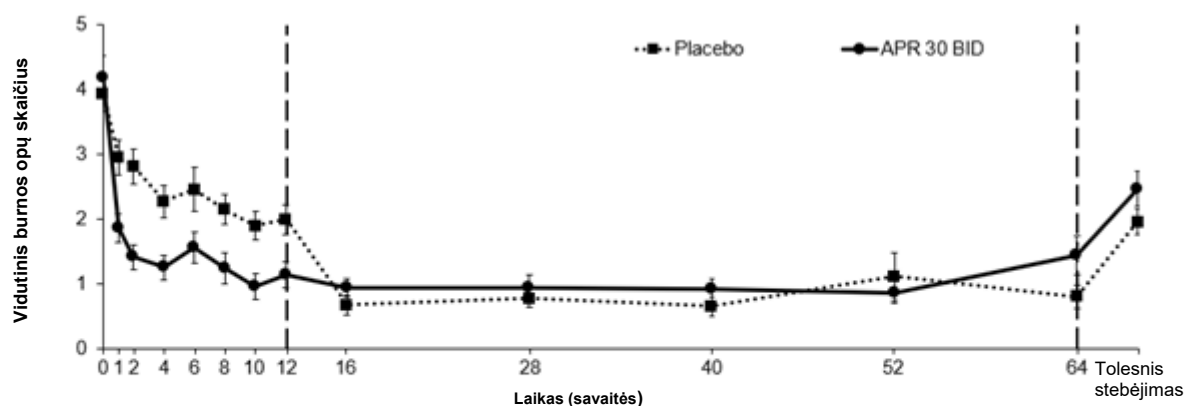
^d Dalinis burnos opų atsakas = burnos opų skaičius sumažėjo ≥ 50 % po pradinio vertinimo (žvalgomoji analizė); nominalioji p vertė - < 0,0001.

Iš 104 pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto dozę du kartus per parą, 75 pacientai (maždaug 72 %) šį gydymą tęsė 64 savaitę. Kiekvieno vizito metu po 30 mg apremilasto du kartus per parą vartojančios grupės tiriamiesiems, palyginti su placebo grupės tiriamaisiais, buvo stebimas reikšmingas vidutinio burnos opų skaičiaus ir burnos opų skausmo sumažėjimas, pradedant jau nuo 1 savaitės ir iki pat 12 savaitės, kai stebėti skirtumai pagal burnos opų skaičių ($p \leq 0,0015$) ir burnos opų skausmą ($p \leq 0,0035$). Tarp pacientų, kurie buvo nuolat gydomi apremilastu ir kurie liko tyrime, burnos opų gijimas ir burnos opų skausmo mažėjimas išliko iki 64 savaitės (3 ir 4 paveikslai).

Placebas

Tarp pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto du kartus per parą ir kurie liko tyrime, pacientų, kurie pasiekė visišką burnos opų atsaką, ir pacientų, kurie pasiekė dalinį atsaką, dalis išliko iki 64 savaitės (atitinkamai 53,3 % ir 76,0 %).

3 paveikslas. Vidutinis burnos opų skaičius pagal laiko momentą iki 64 savaitės (ITT populiacija; DAO)



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

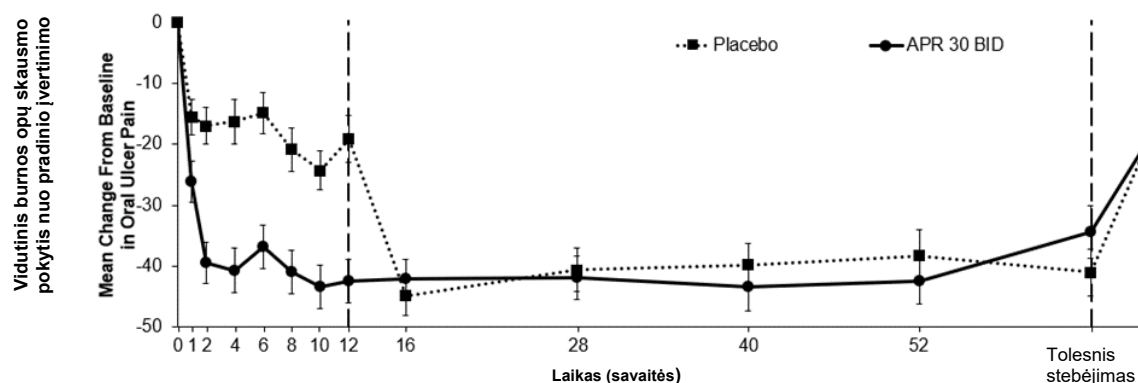
ITT = ketinimas gydytis; DAO = stebimi duomenys (angl. *Data As Observed*).

APR 30 BID = po 30 mg apremilasto du kartus per parą.

Pastaba: placebo arba APR 30 mg BID nurodo gydymo grupę, į kurią buvo atsitiktinai atrinkti pacientai. Placebo gydymo grupės pacientai perėjo į APR 30 BID grupę 12-tą savaitę.

Tolesnio stebėjimo laiko momentas buvo 4 savaitės po to, kai pacientai užbaigė tyrimą 64 savaitę, arba 4 savaitės po to, kai pacientai nutraukė gydymą prieš 64 savaitę.

4 paveikslas. Vidutinis burnos opų skausmo pokytis nuo pradinio įvertinimo vizualinėje analoginėje skalėje pagal laiko momentą iki 64 savaitės (ITT populiacija; DAO)



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

APR 30 BID = apremilastas du kartus per parą; ITT = ketinimas gydytis; DAO = stebimi duomenys.

Pastaba: placebo arba APR 30 mg nurodo gydymo grupę, į kurią buvo atsitiktinai atrinkti pacientai. Placebo gydymo grupės pacientai perėjo į APR 30 BID grupę 12-tą savaitę.

Tolesnio stebėjimo laiko momentas buvo 4 savaitės po to, kai pacientai užbaigė tyrimą 64 savaitę, arba 4 savaitės po to, kai pacientai nutraukė gydymą prieš 64 savaitę.

Bendrojo Bechčeto ligos aktyvumo pagerėjimas

Po 30 mg apremilasto du kartus per parą dozės vartojimas, palyginti su placebo, žymiai sumažino bendrąjį ligos aktyvumą, tai rodo vidutinis BSAB ($p < 0,0001$) ir BLDAF (BLDAI, paciento suvokimas apie ligos aktyvumą ir gydytojo bendras suvokimas apie ligos aktyvumą; visų trijų komponentų p vertės $\leq 0,0335$) pokytis nuo pradinio įvertinimo 12-tą savaitę.

Tarp pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto du kartus per parą ir kurie liko tyrime, BSAB ir BLDAF pagerėjimas (vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo) išliko 64-tą savaitę.

Gyvenimo kokybės pagerėjimas

Du kartus per parą vartojama 30 mg apremilasto dozė, palyginti su placebo, 12-tą savaitę žymiai labiau pagerino gyvenimo kokybę (GK), kaip parodė BLGKK klausimynas ($p = 0,0003$).

Tarp pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti vartoti po 30 mg apremilasto du kartus per parą ir kurie liko tyrime, BLGKK pagerėjimas išliko 64-tą savaitę.

Vaikai

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti apremilasto tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių Bechčeto liga ir psoriazinio artritu, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Apremilastas gerai absorbuojamas, jo absoliutusias biologinis pasisavinimas sudaro maždaug 73 %, didžiausia koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) pasiekama po vidutiniškai 2,5 valandų laiko medianos ($t_{\max}$). Apremilasto farmakokinetika yra tiesinė, vartojant 10-100 mg per parą dozes, sisteminė ekspozicija didėja proporcingai dozei. Vartojant apremilastą kartą per parą, jis kaupiasi minimaliai; vartojant du kartus per parą, sveikų tiriamųjų organizme jo kaupimasis sudaro 53 %, psoriaze sergančių pacientų – 68 %. Vartojant kartu su maistu, biologinis prieinamumas nekinta, todėl apremilastą galima vartoti valgio metu arba atskirai.

Pasiskirstymas

Apremilasto junginimas su žmogaus plazmos baltymais sudaro maždaug 68 %. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris (V_d) yra 87 l, tai rodo ekstravaskulinį pasiskirstymą.

Biotransformacija

Apremilastą plačiai metabolizuoja CYP ir ne CYP sąlygojamais būdais, įskaitant oksidaciją, hidrolizę ir konjugaciją, tai rodo, kad vieno klirenso būdo slopinimas didesnės vaistų tarpusavio sąveikos sukelti neturėtų. Apremilasto oksidacinį metabolizmą daugiausiai sąlygoja CYP3A4, kiek mažiau – CYP1A2 ir CYP2A6. Pavartojus per burną, apremilastas yra pagrindinis cirkuliuojantis komponentas. Apremilastas plačiai metabolizuojamas, atitinkamai tik 3 % ir 7 % skirto pirmtako junginio pašalinama su šlapimu ir išmatomis. Pagrindinis cirkuliuojantis neaktyvus metabolitas yra *O*-demetilinto apremilasto gliukuronido konjugatas (M12). Kadangi apremilastas yra CYP3A4 substratas, vartojant kartu su rifampicinu – stipriu CYP3A4 induktoriumi, mažėja apremilasto ekspozicija.

In vitro apremilastas nėra citochromo P450 fermentų inhibitorius arba induktorius. Taigi apremilastas, vartojamas kartu su CYP fermentų substratais, neturėtų veikti veikliųjų medžiagų, kurias metabolizuoja CYP fermentai, klirensą ir ekspoziciją.

In vitro apremilastas yra substratas ir silpnas P glikoproteino inhibitorius ($IC_{50} > 50 \mu M$), tačiau kliniškai reikšminga P-gp sąlygojama vaistų sąveika nėra tikėtina.

In vitro apremilastas turi mažą arba neturi slopinamojo poveikio ($IC_{50} > 10 \mu M$) organiniam anijonų nešikliui ((angl. *Organic Anion Transporter*, OAT)1 ir OAT3, organinių katijonų nešikliui (angl. *Organic Cation Transporter*, OCT)2, organinių anijonų pernašos polipeptidui (angl. *Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1 ir OATP1B3 arba krūties vėžio atsparumo baltymui (KVAB) ir nėra šių nešiklių substratas. Taigi vartojant apremilastą kartu su vaistais, kurie yra šių nešiklių substratai arba inhibitoriai, kliniškai reikšminga vaistų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems apremilasto klirensas plazmoje vidutiniškai yra apie 10 l, galutinė pusinės eliminacijos trukmė – maždaug 9 valandos. Išgėrus radioaktyviu izotopu žymėto apremilasto, atitinkamai apie 58 % ir 39 % radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir išmatomis, atitinkamai apie 3 % ir 7 % radioaktyvios dozės apremilasto pavidalu pašalinama su šlapimu ir išmatomis.

Senyvi pacientai

Apremilastas ištirtas jauniems ir senyviems sveikiems tiriamiesiems. Ekspozicija senyviems tiriamiesiems (65-85 metų) yra maždaug 13 % didesnė pagal apremilasto AUC ir maždaug 6 % pagal $C_{\max}$ nei jauniems tiriamiesiems (18-55 metų). Farmakokinetikos duomenų apie vyresnius nei 75 metų tiriamuosius atliekant klinikinius tyrimus nepakanka. Pagyvenusiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikai

Apremilasto farmakokinetika buvo įvertinta klinikinio tyrimo metu su 6–17 metų tiriamaisiais, sergančiais vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze, taikant rekomenduojamą dozavimo vaikams režimą (žr. 5.1 skyrių). Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad apremilasto nuostoviosios būsenos poveikis (AUC ir C_{max}) vaikams, kuriems paskirtas dozavimo vaikams režimas (20 mg arba 30 mg du kartus per parą, atsižvelgiant į kūno svorį), buvo panašus į nuostoviosios būsenos poveikį suaugusiems pacientams, vartojusiems 30 mg dozę du kartus per parą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Reikšmingo apremilasto farmakokinetikos skirtumo tarp suaugusiųjų tiriamųjų, kuriems buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas nėra ir atitiko sveikų tiriamųjų ($N = 8$ kiekvienoje grupėje). Šie rezultatai patvirtina, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

8 suaugusiems tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas ir kuriems buvo skirta vienkartinė 30 mg apremilasto dozė, apremilasto AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 89 % ir 42 %. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (mažiau nei 30 ml/min./1,73 m² arba $CL_{Cr} < 30$ ml/min.), apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg dozės, vartojamos kartą per parą.

6 metų ir vyresniems vaikams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg, apremilasto dozę reikia sumažinti iki 30 mg vieną kartą per parą, o vaikams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg (neimtinai), – iki 20 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų sutrikimas apremilasto ir pagrindinio jo metabolito M12 farmakokinetikos neveikia. Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Duomenų apie galimą imunotoksinę, odą dirginantį arba fototoksinį poveikį nėra.

Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

Atliekant pelių patinų vaisingumo tyrimą, geriamosios 1, 10, 25 ir 50 mg/kg per parą apremilasto dozės poveikio patinų vaisingumui neturėjo; patinų vaisingumui neigiamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) buvo didesnė nei 50 mg/kg per parą (3 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją).

Atliekant bendrą pelių patelių vaisingumo ir toksinio poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, kurio metu buvo duodamos geriamosios 10, 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozės, ilgesnis rujos ciklas ir ilgesnis laikas iki kergimo nustatytas duodant 20 mg/kg ir didesnes paros dozes; vis dėlto visos pelės buvo sukergtos ir vaikingumo rodikliai nepakito. Patelių vaisingumui poveikio nesukelianti dozė (NOEL) buvo 10 mg/kg per parą (1,0 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją).

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Atliekant bendrą pelių patelių vaisingumo ir toksinio poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, kurio metu buvo duodamos geriamosios 10, 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozės, absoliutus ir (arba) santykinis vaikingų patelių širdies svoris buvo padidėjęs duodant 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozes. Padidėjęs ankstyvų rezorbcijų skaičius ir sumažėjęs sukaulėjusių čiurnikaulių skaičius nustatytas duodant 20, 40 ir 80 mg/kg per parą dozes. Duodant 40 ir 80 mg/kg per parą dozes, nustatytas sumažėjęs vaisiaus svoris ir uždelstas kaukolės viršutinio okcipitalinio kaulo kaulėjimas.

Pelių vaikingumui ir vystymuisi NOEL buvo 10 mg/kg per parą (1,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją).

Atliekant toksinio poveikio beždžionių embriono bei vaisiaus vystymuisi tyrimą, geriamosios 20, 50, 200 ir 1 000 mg/kg per parą dozės sukėlė su doze susijusį prenatalinę žūtį (persileidimą), duodant 50 mg/kg per parą ir didesnes dozes; su tiriamu preparatu susijusio poveikio duodant 20 mg/kg per parą dozę (1,4 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją) nenustatyta.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Atliekant prenatalinį ir postnatalinį tyrimą, apremilastas buvo sugirdomas vaikingoms pelių patelėms 10, 80 ir 300 mg/kg per parą dozėmis nuo 6-osios gestacijos dienos (GD) iki 20-osios laktacijos dienos. Duodant 300 mg/kg per parą, nustatytas sumažėjęs vaikingų patelių kūno svoris ir svorio priaugis bei viena mirtis, susijusi su sunkiu jauniklų atsivedimu. Taip pat nustatyti su jauniklų atsivedimu susijusio toksinio poveikio vaikingoms patelėms fiziniai požymiai vienai pelei, duodant po 80 ir 300 mg/kg per parą. Padidėjęs perinatalinių ir postnatalinių jauniklų mirčių skaičius bei sumažėjęs jauniklų kūno svoris pirmąją laktacijos savaitę nustatytas duodant ≥ 80 mg/kg per parą dozę ($\geq 4,0$ karto didesnė už klinikinę ekspoziciją). Su apremilastu susijusio poveikio vaikingumo trukmei, vaikingų pelių skaičiui gestacijos laikotarpio pabaigoje, jauniklų vadą atsivedusių pelių skaičiui arba bet kokiam poveikiui jauniklų vystymuisi po 7-osios postnatalinės dienos nenustatyta. Tikėtina, kad pirmąją postnatalinio laikotarpio savaitę nustatytas poveikis jauniklų vystymuisi buvo susijęs su apremilasto sukeliama toksiniu poveikiu (sumažėjusiu jauniklų svoriu ir gyvybingumu) ir (arba) nepakankama patelių priežiūra (didesniu pieno nebuvimu jauniklų skrandyje dažniu). Visas poveikis vystymuisi nustatytas pirmąją postnatalinio laikotarpio savaitę; likusiais laikotarpiais iki ir po nujunkymo su apremilastu susijusio poveikio nenustatyta, įskaitant lytinės brandos, elgsenos, poravimosi, vaisingumo ir gimdos rodiklius. Toksiniam poveikiui vaikingoms pelių patelėms ir F1 kartai NOEL buvo 10 mg/kg per parą dozė (1,3 karto didesnė už klinikinę AUC).

Kancerogeniškumo tyrimai

Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai su gydymu apremilastu susijusio kancerogeniškumo neparodė.

Genotoksiškumo tyrimai

Apremilastas nėra genotoksiškas. Apremilastas nesukėlė mutacijų atliekant *Ames* tyrimą arba chromosomų aberacijų laboratorijoje išaugintuose žmogaus periferinio kraujo limfocituose, esant metabolinei aktyvacijai arba jos nesant. Atliekant *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, duodant iki 2 000 mg/kg paros dozes, apremilasto klastogeninio poveikio nenustatyta.

Kiti tyrimai

Duomenų apie galimą imunotoksinį, odą dirginantį arba fototoksinį poveikį nėra.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E572)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Diacetilinti monogliceridai (E472a)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

20 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172).

30 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gydymo Apremilast Accord pradžios pakuotė

PVC/PVDC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse yra 27 plėvele dengtos tabletės (4 × 10 mg, 23 × 20 mg).

PVC / PVDC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse yra 27 plėvele dengtos tabletės (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Apremilast 20 mg pakuotės

PVC/PVDC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse yra 14 plėvele dengtų tablečių, pakuotėje yra 56 tabletės.

PVC/PVDC aliuminio perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje yra 14 x 1 plėvele dengtų tablečių, pakuotėje yra 56 x 1 tabletės.

Apremilast Accord 30 mg pakuotės

PVC/PVDC ir aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje yra 14 plėvele dengtų tablečių, pakuotėje yra 56 tabletės arba sudėtinėje pakuotėje yra 168 (3 pakuotės po 56) plėvele dengtos tabletės.

PVC/PVDC aliuminio perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje yra 14 x 1 plėvele dengtų tablečių, pakuotėje yra 56 x 1 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg plėvele dengtos tabletės (gydymo pradžios pakuotė)

EU/1/24/1796/005/

Apremilast Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg plėvele dengtos tabletės (gydymo pradžios pakuotė)

EU/1/24/1796/001

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/24/1796/006

EU/1/24/1796/007

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/24/1796/002

EU/1/24/1796/003

EU/1/24/1796/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. balandžio 19 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Lenkija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sulenkiamas dėklas-kortelė, kurioje yra 2 savaitių gydymo pradžios pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės
Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg ar 20 mg apremilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Pradiniam gydymui skirta vaisto pakuotė

Kiekvienoje 27 plėvele dengtų tablečių pakuotėje, skirtoje 2 savaitių gydymui, yra:
4 plėvele dengtos tabletės po 10 mg
23 plėvele dengtos tabletės po 20 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

1 savaitė

2 savaitė

1 diena 8 diena

2 diena 9 diena

3 diena 10 diena

4 diena 11 diena

5 diena 12 diena

6 diena 13 diena

7 diena 14 diena

Saulės simbolis rytinei dozei

Mėnulio simbolis vakarinei dozei

Paros dozė nurodyta ant sulenkiamo dėklo-kortelės

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1796/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Apremilast Accord 10 mg
Apremilast Accord 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sulenkiamas dėklas-kortelė, kurioje yra 2 savaitių gydymo pradžios pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės
Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės
Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg, 20 mg ar 30 mg apremilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Pradiniam gydymui skirta vaisto pakuotė

Kiekvienoje 27 plėvele dengtų tablečių pakuotėje, skirtoje 2 savaitių gydymui, yra:
4 plėvele dengtos tabletės po 10 mg
4 plėvele dengtos tabletės po 20 mg
19 plėvele dengtų tablečių po 30 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

1 savaitė

2 savaitė

1 diena 8 diena

2 diena 9 diena

3 diena 10 diena

4 diena 11 diena

5 diena 12 diena

6 diena 13 diena

7 diena 14 diena

Saulės simbolis rytinei dozei

Mėnulio simbolis vakarinei dozei

Paros dozė nurodyta ant sulenkiamo dėklo-kortelės

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1796/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

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

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė sandariai supakuota viduje

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 10 mg tabletės
Apremilast Accord 20 mg tabletės

apremilastum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė sandariai supakuota viduje

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 10 mg tabletės
Apremilast Accord 20 mg tabletės
Apremilast Accord 30 mg tabletės
apremilastum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Apremilast Accord 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Apremilast Accord 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (su mėlynąja dėžute)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1796/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Apremilast Accord 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI be mėlynosios dėžutės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės
apremilastum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

56 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės komponentas, atskirai neparduodamas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/24/1796/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Apremilast Accord 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 20 mg tabletės
apremilastum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Apremilast Accord 30 mg tabletės
apremilastum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės

apremilastas (*apremilastum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Apremilast Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Apremilast Accord
3. Kaip vartoti Apremilast Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Apremilast Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Apremilast Accord ir kam jis vartojamas

Kas yra Apremilast Accord

Apremilast Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos apremilasto. Ji priklauso vaistų, vadinamų fosfodiesterazės 4 inhibitoriais, padedančių mažinti uždegimą, grupei.

Kam Apremilast Accord vartojamas

Apremilast Accord vartojamas suaugusiems, kuriems yra toliau nurodytos būklės, gydyti:

- **Aktyvus psoriazinis artritas** – jei negalite vartoti kito tipo vaisto, vadinamo „ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato“ (LEMVNR), arba jei išbandėte vieną iš šių vaistų ir jis nebuvo veiksmingas.
- **Vidutinio sunkumo arba sunki lėtinė paprastoji psoriazė** – jeigu Jums negalima taikyti vieno iš toliau nurodytų gydymo būdų arba jeigu vieną iš jų išbandėte ir jis nebuvo veiksmingas:
 - fototerapija – gydymas, kurio metu tam tikros odos sritys veikiamos ultravioletiniais spinduliais;
 - sisteminė terapija – gydymas, kuris veikia visą kūną, o ne tik vieną sritį, pvz., „ciklosporino“, „metotreksato“ arba „psoraleno“.
- **Bechčeto liga (BL)** – burnos opoms gydyti; tai yra dažna šia liga sergančių žmonių problema.

Apremilast Accord skiriamas 6 metų ir vyresniems bei mažiausiai 20 kg sveriantiems vaikams ir paaugliams, sergantiems toliau nurodyta liga, gydyti.

- **Vidutinio sunkumo arba sunki paprastoji psoriazė** – jei gydytojas nusprendžia, kad Jums galima skirti sisteminį gydymą, pavyzdžiui, Apremilast Accord.

Kas yra psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, kurią paprastai lydi psoriazė, uždegiminė odos liga.

Kas yra paprastoji psoriazė

Psoriazė yra uždegiminė odos liga, dėl kurios ant odos gali atsirasti raudoni, žvynuoti, stori, niežintys, skausmingi lopai, ji taip pat gali pažeisti galvos odą ir nagus.

Kas yra Bechčeto liga

Bechčeto liga yra reta uždegiminė liga, paveikianti daugelį kūno dalių. Dažniausia problema yra burnos opos.

Kaip veikia Apremilast Accord

Psoriazinis artritas, psoriazė ir Bechčeto liga paprastai trunka visą gyvenimą ir kol kas nėra išgydomos. Apremilast Accord veikia mažindamas organizmo fermento, vadinamo „fosfodiesteraze 4“, dalyvaujančio uždegimo procese, aktyvumą. Mažindamas šio fermento aktyvumą, Apremilast Accord gali padėti kontroliuoti uždegimą, susijusį su psoriazinio artritu, psoriaze ir Bechčeto liga, ir taip mažinti šių būklių požymius bei simptomus.

Suaugusiems, sergantiems psoriazinio artritu, gydymas Apremilast Accord gali pagerinti patinusių ir skausmingų sąnarių būklę bei bendrą fizinę būklę.

Suaugusiems ir vaikams bei paaugliams nuo 6 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 20 kg, sergantiems psoriaze, gydymas Apremilast Accord sumažina psoriazės pažeistos odos židinius ir kitus šios ligos požymius bei simptomus.

Suaugusiems, sergantiems Bechčeto liga Apremilast Accord sumažina burnos opų skaičių ir gali jas visiškai išgydyti. Vaistas taip pat gali sumažinti su tuo susijusį skausmą.

Nustatyta, kad Apremilast Accord taip pat pagerina psoriaze sergančių suaugusių pacientų ir vaikų, psoriazinio artritu sergančių suaugusių pacientų ir Bechčeto liga sergančių suaugusių pacientų gyvenimo kokybę. Tai reiškia, kad poveikis kasdieniui veiklai, santykiams ir kitiems veiksniams turėtų būti mažesnis nei prieš tai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Apremilast Accord

Apremilast Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija apremilastui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Apremilast Accord.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Prieš pradėdami vartoti Apremilast Accord pasakykite gydytojui, jei sergate depresija, kuri sunkėja ir pasireiškia minčių apie savižudybę.

Jūs arba Jūsų globėjas taip pat turėtumėte nedelsdami pasakyti gydytojui apie visus elgesio ar nuotaikos pokyčius, depresijos jausmą ir visas mintis apie savižudybę, kurios gali kilti suvartojus Apremilast Accord.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Jei turite sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, dozė bus kitokia – žr. 3 skyrių.

Jei Jūsų svoris nepakankamas

Vartodami Apremilast Accord, pasikonsultuokite su gydytoju, jei numesite svorio to neketindami.

Žarnyno sutrikimai

Jeigu Jums pasireiškia sunkus viduriavimas, pykinimas arba vėmimas, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Apremilast Accord nerekomenduojama vartoti vaikams, kurie serga vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja psoriaze ir yra jaunesni kaip 6 metų arba sveria mažiau kaip 20 kg, nes jis nebuvo tirtas šiose amžiaus ir svorio grupėse.

Apremilast Accord nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams pagal kitas indikacijas, nes saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje nenustatytas.

Kiti vaistai ir Apremilast Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir vaistams, kuriuos galima įsigyti be recepto, ir augaliniams vaistams. Taip yra dėl to, kad Apremilast Accord gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Apremilast Accord veikimui.

Prieš pradėdant vartoti Apremilast Accord, ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- rifampiciną – antibiotiką, vartojamą tuberkuliozei gydyti;
- fenitoiną, fenobarbitalį ir karbamazepiną – vaistus, kurie vartojami traukuliams arba epilepsijai gydyti;
- jonažolės preparatą – augalinį vaistą, vartojamą nerimui ir depresijai gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Apremilast Accord vartoti negalima, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Informacijos apie Apremilast Accord vartojimą nėštumo metu nepakanka. Kol vartojate šį vaistą, pastoti negalima, todėl reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Apremilast Accord metu.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Apremilast Accord negalima vartoti žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Apremilast Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Apremilast Accord sudėtyje yra laktozės

Apremilast Accord sudėtyje yra laktozės (tam tikro tipo angliavandenių). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Apremilast Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Apremilast Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

- Pirmą kartą pradėję vartoti Apremilast Accord, gausite „gydymo pradžios pakuotę“, kurioje yra pakankamai tablečių dviem gydymo savaitėms.
- „Gydymo pradžios pakuotė“ yra aiškiai paženklinta, siekiant užtikrinti, kad vartotumėte reikiamą tabletę reikiamu metu.
- Gydymas bus pradėdamas nuo mažesnės dozės, kuri per pirmąją gydymo savaitę (titravimo fazę) palaipsniui bus didinama.
- „Gydymo pradžios pakuotėje“ taip pat bus pakankamai tablečių dar savaitei, vartojant rekomenduojamą dozę.
- Pasiekus rekomenduojamą dozę, Jums skiriamose pakuotėse bus tik vieno stiprumo tabletės.
- Net jei kartosite gydymą, šis laipsniškas dozės didinimo etapas bus taikomas tik vieną kartą.

Suaugusiems

- Rekomenduojama Apremilast Accord dozė suaugusiems pacientams yra 30 mg, vartojama du kartus per parą, pasibaigus titravimo fazei, kaip parodyta toliau pateiktoje lentelėje – viena 30 mg dozė ryte ir viena 30 mg dozė vakare, su maždaug 12 valandų pertrauka, nepriklausomai nuo valgio. Tai sudaro bendrą 60 mg paros dozę.

Diena	Rytinė dozė	Vakarinė dozė	Bendra paros dozė
1 diena	10 mg (rausva)	Dozės nevartokite	10 mg
2 diena	10 mg (rausva)	10 mg (rausva)	20 mg
3 diena	10 mg (rausva)	20 mg (ruda)	30 mg
4 diena	20 mg (ruda)	20 mg (ruda)	40 mg
5 diena	20 mg (ruda)	30 mg (gelsvai ruda)	50 mg
Nuo 6 dienos	30 mg (gelsvai ruda)	30 mg (gelsvai ruda)	60 mg

Vaikams ir paaugliams nuo 6 metų

- Apremilast Accord dozė bus skiriama atsižvelgiant į kūno svorį.

Pacientams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg (neimtina). Rekomenduojama Apremilast Accord dozė yra 20 mg, vartojama du kartus per parą, pasibaigus titravimo fazei, kaip parodyta toliau pateiktoje lentelėje, – viena 20 mg dozė ryte ir viena 20 mg dozė vakare, su maždaug 12 valandų pertrauka, nepriklausomai nuo valgio. Tai sudaro bendrą 40 mg paros dozę.

Svoris nuo 20 kg iki 50 kg (neimtina)			
Diena	Rytinė dozė	Vakarinė dozė	Bendra paros dozė
1 diena	10 mg (rausva)	Dozės nevartokite	10 mg
2 diena	10 mg (rausva)	10 mg (rausva)	20 mg
3 diena	10 mg (rausva)	20 mg (ruda)	30 mg
4 diena	20 mg (ruda)	20 mg (ruda)	40 mg
5 diena	20 mg (ruda)	20 mg (ruda)	40 mg
Nuo 6 dienos	20 mg (ruda)	20 mg (ruda)	40 mg

Pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg. Rekomenduojama Apremilast Accord dozė yra 30 mg, vartojama du kartus per parą, pasibaigus titravimo fazei (taip pat, kaip ir dozė suaugusiems),

kaip parodyta toliau pateiktoje lentelėje, – viena 30 mg dozė ryte ir viena 30 mg dozė vakare, su maždaug 12 valandų pertrauka, nepriklausomai nuo valgio. Tai sudaro bendrą 60 mg paros dozę.

	50 kg arba didesnis svoris		
Diena	Rytinė dozė	Vakarinė dozė	Bendra paros dozė
1 diena	10 mg (rausva)	Dozės nevartokite	10 mg
2 diena	10 mg (rausva)	10 mg (rausva)	20 mg
3 diena	10 mg (rausva)	20 mg (ruda)	30 mg
4 diena	20 mg (ruda)	20 mg (ruda)	40 mg
5 diena	20 mg (ruda)	30 mg (gelsvai ruda)	50 mg
Nuo 6 dienos	30 mg (gelsvai ruda)	30 mg (gelsvai ruda)	60 mg

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu esate suaugusysis ir Jums yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama Apremilast Accord dozė yra 30 mg **kartą per parą (rytinė dozė)**.

Vaikams ir paaugliams nuo 6 metų, kuriems yra sunkių inkstų sutrikimų, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg, rekomenduojama Apremilast Accord dozė yra 30 mg **vieną kartą per parą (rytinė dozė)**, vaikams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg (neimtina), – 20 mg **vieną kartą per parą (rytinė dozė)**.

Gydytojas nurodys Jums, kaip didinti dozę, pirmą kartą pradėjus vartoti Apremilast Accord. Gydytojas gali patarti vartoti tik pirmiau pateiktoje lentelėje nurodytą Jums taikomą rytinę dozę (suaugusiesiems arba vaikams / paaugliams), o vakarinę dozę praleisti.

Kaip ir kada vartoti Apremilast Accord

- Apremilast Accord skirtas vartoti per burną.
- Prarykite visą tabletę, geriau užgerdami vandeniu.
- Tabletes galite vartoti valgio metu arba nevalgius.
- Vartokite Apremilast Accord maždaug tuo pat metu kiekvieną, vieną tabletę ryte ir vieną tabletę vakare.

Jeigu po šešių gydymo mėnesių Jūsų būklė nepagerėjo, pasitarkite su gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Apremilast Accord dozę?

Pavartojus per didelę Apremilast Accord dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vykti į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Apremilast Accord

- Pamiršę pavartoti Apremilast Accord dozę, vartokite ją iš karto, kai prisiminsite. Jeigu netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės nebevartokite. Vartokite kitą dozę įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Apremilast Accord

- Turite vartoti Apremilast Accord tol, kol gydytojas nurodys nustoti vartoti.
- Nenustokite vartoti Apremilast Accord, nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis – depresija ir mintys apie savižudybę

Nedelsdami pasakykite gydytojui apie visus elgesio ar nuotaikos pokyčius, depresijos jausmą, mintis apie savižudybę ar savižudišką elgesį (tai pasireiškia nedažnai).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- pykinimas;
- galvos skausmas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pvz., peršalimas, sloga, sinusų infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kosulys;
- nugaros skausmas;
- vėmimas;
- nuovargio pojūtis;
- skrandžio skausmas;
- apetito praradimas;
- dažnas tuštinimasis;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- nevirškinimas arba rėmuo;
- plaučių trachėjos uždegimas ir patinimas (bronchitas);
- bendras peršalimas (nosiaryklės uždegimas);
- depresija;
- migrena;
- įtampos tipo galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- išbėrimas;
- dilgėlinė (urtikarija);
- svorio mažėjimas;
- alerginė reakcija;
- kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio;
- mintys apie savižudybę arba bandymas nusižudyti
- nerimas;
- nuotaikos pakitimai.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sunki alerginė reakcija (gali apimti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti arba ryti).

Sunkaus viduriavimo, pykinimo ir vėmimo komplikacijų rizika gali būti didesnė, jei esate 65 metų ar vyresnis. Jei Jūsų žarnyno sutrikimai tampa sunkūs, turėtumėte pasitarti su gydytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Apremilast Accord

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės, sulenkiamo dėklo arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus vaisto pakuotės pažeidimą ar matomus sugadinimo požymius, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Apremilast Accord sudėtis

Veiklioji medžiaga yra apremilastas.

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg apremilasto.

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg apremilasto.

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg apremilasto.

Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska (E468), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551) ir magnio stearatas (E572).

- Tabletės plėvelės sudėtyje yra hipromelozės (E464), titano dioksido (E171), diacetilintų monogliceridų (E472a), raudonojo geležies oksido (E172).
- 20 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172).
- 30 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

Apremilast Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apremilast Accord 10 mg plėvele dengta tabletė yra rausva, rombo pavidalo, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „A1“, o kita pusė lygi. Tabletės dydis yra apytiksliai 8 x 5 mm.

Apremilast Accord 20 mg plėvele dengta tabletė yra ruda, rombo pavidalo, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „A2“, o kita pusė lygi. Tabletės dydis yra apytiksliai 10 x 6 mm.

Apremilast Accord 30 mg plėvele dengta tabletė yra gelsvai ruda, rombo pavidalo, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „A3“, o kita pusė lygi. Tabletės dydis yra apytiksliai 12 x 6 mm.

Gydymo pradžios pakuočių dydžiai

- Gydymo pradžios pakuotė yra sulenkiamas dėklas, kuriame yra:
- 27 plėvele dengtos tabletės: 4 x 10 mg tabletės ir 23 x 20 mg tabletės
- 27 plėvele dengtos tabletės: 4 x 10 mg tabletės, 4 x 20 mg tabletės ir 19 x 30 mg tablečių.

Pakuočių su Apremilast Accord 20 mg tabletėmis dydžiai

- Vieno mėnesio standartinėje pakuotėje yra 56 × 20 mg plėvele dengtos tabletės arba perforuotos vienos dozės lizdinės plokštelės po 56 x1 x 20 mg plėvele dengtas tabletes.

Pakuočių su Otezla 30 mg tabletėmis dydžiai

- Vieno mėnesio standartinėje pakuotėje yra 56 x 30 mg plėvele dengtos tabletės arba perforuotos vienos dozės lizdinės plokštelės po 56 x1 x 30 mg plėvele dengtas tabletes.
- Trijų mėnesių standartinėje sudėtinėje pakuotėje yra 168 x 30 mg plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 56).

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice, Lenkija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Tηλ: +30 210 74 88 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.