

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Otezla 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Otezla 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Otezla 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg απρεμιλάστης.

#### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 57 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

### Otezla 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg απρεμιλάστης.

#### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 114 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

### Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg απρεμιλάστης.

#### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 171 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

### Otezla 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg, μήκους 8 mm που φέρει στη μία του πλευρά εγχάραξη με την ένδειξη «APR» και στην άλλη την ένδειξη «10».

### Otezla 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg, μήκους 10 mm που φέρει στη μία του πλευρά εγχάραξη με την ένδειξη «APR» και στην άλλη την ένδειξη «20».

### Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 30 mg, μήκους 12 mm που φέρει στη μία του πλευρά εγχάραξη με την ένδειξη «APR» και στην άλλη την ένδειξη «30».

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Otezla, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Τροποποιητικά της Νόσου Αντιρρευματικά Φάρμακα (DMARDs), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ψωρίαση

Το Otezla ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν, ή έχουν κάποια αντένδειξη, ή εμφάνισαν μη ανοχή σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή του ψωραλενίου και της υπεριώδους ακτινοβολίας Α (PUVA).

#### Νόσος Behçet

Το Otezla ενδείκνυται για τη θεραπεία των στοματικών ελκών που σχετίζονται με τη νόσο Behçet (BD) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Otezla θα πρέπει να γίνεται από γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της νόσου Behçet.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση απρεμιλάστης είναι 30 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, με διαφορά περίπου 12 ώρες (πρωί και βράδυ), χωρίς περιορισμούς στη λήψη τροφής. Απαιτείται αρχικό σχήμα τιτλοποίησης, όπως παρατίθεται παρακάτω στον πίνακα 1. Δεν απαιτείται επανατιτλοποίηση μετά την αρχική τιτλοποίηση.

**Πίνακας 1. Δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης**

Ημέρα 1	Ημέρα 2		Ημέρα 3		Ημέρα 4		Ημέρα 5		Ημέρα 6 & έπειτα	
ΠΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Εάν οι ασθενείς παραλείψουν μία δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατόν. Εάν όμως έχει φτάσει σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται η δόση που παρελήφθη και θα πρέπει να λαμβάνεται η επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Κατά τη διάρκεια των πιλοτικών κλινικών δοκιμών η μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε εντός των πρώτων 24 εβδομάδων της θεραπείας για ΨΑ και ψωρίαση και εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας για νόσο Behçet. Εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει καμία ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται. Η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτική βάση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η δόση της απρεμιλάστης θα πρέπει να μειωθεί στα 30 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 mL ανά λεπτό εκτιμώμενη από την εξίσωση Cockcroft-Gault). Για την αρχική δόση τιτλοποίησης σε αυτή την ομάδα, συνιστάται η απρεμιλάστη να τιτλοποιείται χρησιμοποιώντας μόνο το πρωινό σχήμα που παρατίθεται στον πίνακα 1 και να παραλείπονται οι απογευματινές/βραδινές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Otezla προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διάρροια, ναυτία και έμετος

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά σχετικά με σοβαρή διάρροια, ναυτία και έμετο που σχετίζονται με τη χρήση της απρεμιλάστης. Τα περισσότερα συμβάντα εμφανίστηκαν εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν. Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών. Εάν οι ασθενείς εκδηλώσουν σοβαρή διάρροια, ναυτία ή έμετο, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας με απρεμιλάστη.

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Η απρεμιλάστη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών όπως αϋπνία και κατάθλιψη. Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό κατάθλιψης έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με απρεμιλάστη θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά εάν οι ασθενείς αναφέρουν προηγούμενα ή υφιστάμενα ψυχιατρικά συμπτώματα ή εάν πρόκειται να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανό να προκαλούν ψυχιατρικά συμβάντα. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που τους φροντίζουν να ενημερώνουν τον συνταγογράφο ιατρό σχετικά με οποιεσδήποτε μεταβολές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση, καθώς και σχετικά με οποιονδήποτε αυτοκτονικό ιδεασμό. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νέα ή επιδεινούμενα ψυχιατρικά συμπτώματα, ή εάν διαπιστωθεί αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρα αυτοκτονίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με απρεμιλάστη.

## Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η δόση του Otezla θα πρέπει να μειώνεται στα 30 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

## Λιποβαρείς ασθενείς

Θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το σωματικό βάρος ασθενών που είναι λιποβαρείς κατά την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση ανεξήγητης και κλινικά σημαντικής απώλειας σωματικού βάρους, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται από ένα γιατρό και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

## Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η συγχορήγηση του ισχυρού επαγωγέα του ενζύμου του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστημικής έκθεσης της απρεμιλάστης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας της απρεμιλάστης. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση ισχυρών επαγωγέων του ενζύμου CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)] με την απρεμιλάστη. Η συγχορήγηση της απρεμιλάστης με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης οδήγησε σε μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου της απρεμιλάστης (AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό ( $C_{max}$ ) κατά περίπου 72% και 43%, αντίστοιχα. Η έκθεση στην απρεμιλάστη μειώνεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π. χ. ριφαμπικίνη) και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική ανταπόκριση.

Σε κλινικές μελέτες, η απρεμιλάστη έχει συγχορηγηθεί με τοπική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών, σαμπουάν πίσσας άνθρακα και παρασκευασμάτων σαλικυλικού οξέος για το τριχωτό της κεφαλής) και UVB φωτοθεραπεία.

Δεν υπήρξε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της κετοκοναζόλης και της απρεμιλάστης. Η απρεμιλάστη μπορεί να συγχορηγείται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη.

Δεν υπήρξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της απρεμιλάστης και της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Η απρεμιλάστη μπορεί να συγχορηγείται με τη μεθοτρεξάτη.

Δεν υπήρξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της απρεμιλάστης και των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και νοργεστιμάτη. Η απρεμιλάστη μπορεί να συγχορηγείται με από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η περίπτωση εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποκλείεται πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την πρόληψη εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της απρεμιλάστης σε έγκυο γυναίκα.

Η απρεμιλάστη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3). Στις επιδράσεις της απρεμιλάστης στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνονται αποβολή του εμβρύου σε μύες και πιθήκους, καθώς και μειωμένο βάρος εμβρύου όπως και καθυστερημένη οστεοποίηση σε μύες σε δόσεις υψηλότερες από την ισχύουσα συνιστώμενη υψηλότερη ανθρώπινη δόση. Δεν παρατηρήθηκε καμία τέτοια επίδραση όταν η έκθεση σε ζώα ήταν 1,3 φορές μεγαλύτερη της κλινικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

#### Θηλασμός

Η απρεμιλάστη ανιχνεύτηκε στο γάλα θηλαζόντων μυών (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η απρεμιλάστη, ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί, ως εκ τούτου η απρεμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα γονιμότητας σε ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων μυών σε επίπεδα έκθεσης τριπλάσια της κλινικής έκθεσης και στους θήλεις μύες σε επίπεδα έκθεσης ίσα με την κλινική έκθεση. Για προκλινικά δεδομένα γονιμότητας βλ. παράγραφο 5.3.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η απρεμιλάστη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την απρεμιλάστη στην ΨΑ και στην ψωρίαση είναι οι διαταραχές του γαστρεντερικού, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας (15,7%) και της ναυτίας (13,9%). Στις άλλες πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (8,4%), κεφαλαλγία (7,9%) και κεφαλαλγία τάσεως (7,2%) και είναι κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με απρεμιλάστη για BD είναι διάρροια (41,3%), ναυτία (19,2%), κεφαλαλγία (14,4%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11,5%), πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα (8,7%), έμετος (8,7%) και πόνος στην πλάτη (7,7%) και είναι κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα εμφανίστηκαν γενικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας και συνήθως εξαλείφθηκαν εντός 4 εβδομάδων.

Παρατηρούνται αντιδράσεις υπερευαισθησίας όχι συχνά (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απρεμιλάστη παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καθορίστηκαν με βάση τα δεδομένα από το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της απρεμιλάστης και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι συχνότερες των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου είναι εκείνες που αναφέρθηκαν στα σκέλη

της απρεμιλάστης των τεσσάρων μελετών Φάσης III για την ΨΑ (n = 1.945) ή των δύο μελετών Φάσης III για την Ψωρίαση (n = 1.184) και στη μελέτη Φάσης III για τη νόσο Behçet (n = 207) (η υψηλότερη συχνότητα από αμφοτέρωτα τα συγκεντρωτικά δεδομένα παρατίθεται στον πίνακα 2).

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2. Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών στην ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), την Ψωρίαση και τη νόσο Behçet (BD)**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>a</sup>
	Συχνές	Βρογχίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία Κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία* <sup>a</sup>
	Συχνές	Ημικρανία* Κεφαλαλγία από τάση*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια*
		Ναυτία*
	Συχνές	Έμετος*
		Δυσπεψία
		Συχνές κενώσεις Άλγος άνω κοιλιακής χώρας* Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Όχι συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα Κνίδωση
	Μη γνωστές	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οσφυαλγία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο

\*Τουλάχιστον μία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκε ως σοβαρή

<sup>a</sup> Η συχνότητα αναφέρεται ως συχνή σε ΨΑ και Ψωρίαση

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν όχι συχνά περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς, ενώ η αυτοκτονία αναφέρθηκε

κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που τους φροντίζουν να ενημερώνουν τον συνταγογράφοντα ιατρό σχετικά με οποιονδήποτε αυτοκτονικό ιδεασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Σωματικό βάρος μειωμένο

Το βάρος των ασθενών μετρήθηκε τακτικά σε κλινικές μελέτες. Η μέση παρατηρούμενη απώλεια βάρους σε ασθενείς με ΨΑ και Ψωρίαση που υπεβλήθησαν σε θεραπεία για έως και 52 εβδομάδες με απρεμιλάστη ήταν 1,99 kg. Συνολικά, στο 14,3% των ασθενών που λάμβαναν απρεμιλάστη είχε παρατηρηθεί απώλεια βάρους μεταξύ 5-10%, ενώ στο 5,7% των ασθενών που λάμβαναν απρεμιλάστη είχε παρατηρηθεί απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 10%. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε εμφανείς κλινικές συνέπειες προκύπτουσες από την απώλεια βάρους. Συνολικά, το 0,1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με απρεμιλάστη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω της ανεπιθύμητης ενέργειας της απώλειας βάρους. Η μέση απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με BD που έλαβαν θεραπεία με απρεμιλάστη για 52 εβδομάδες ήταν 0,52 kg. Συνολικά, το 11,8% των ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη παρατήρησαν απώλεια βάρους μεταξύ 5-10%, ενώ το 3,8% των ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη παρατήρησαν απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 10%. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε εμφανείς κλινικές επιπτώσεις από την απώλεια βάρους. Κανένας από τους ασθενείς δεν διέκοψε τη μελέτη εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω μείωσης βάρους.

Παρακαλούμε δείτε τη συμπληρωματική προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 για τους ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπείας είναι λιποβαρείς.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και εμέτου (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια της απρεμιλάστης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΨΑ, Ψωρίαση ή νόσο Behçet και με ηπατική δυσλειτουργία.

##### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Στις κλινικές μελέτες ΨΑ, Ψωρίασης ή νόσου Behçet, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμο με εκείνο των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ασφάλεια της απρεμιλάστης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΨΑ, Ψωρίαση ή νόσο Behçet και με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στις κλινικές μελέτες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η απρεμιλάστη μελετήθηκε σε υγιή άτομα σε μια μέγιστη συνολική ημερήσια δόση των 100 mg (χορηγούμενα ως 50 mg δις ημερησίως) για 4,5 ημέρες χωρίς ένδειξη δοσοπεριοριστικών τοξικότητων. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων επιδράσεων και η έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής αγωγής. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.



## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA32

#### Μηχανισμός δράσης

Η απρεμιλάστη, ένας από του στόματος μικρομοριακός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4), δρα ενδοκυτταρικά για να διαμορφώσει ένα δίκτυο προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η PDE4 είναι μια ειδική για την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP)-φωσφοδιεστεράση (PDE) και η κύρια φωσφοδιεστεράση (PDE) στα φλεγμονώδη κύτταρα. Η αναστολή της PDE4 αυξάνει τα επίπεδα της ενδοκυτταρικής cAMP, η οποία με τη σειρά της υποδραστηριοποιεί τη φλεγμονώδη ανταπόκριση ρυθμίζοντας την έκφραση των TNF-α, IL-23, IL-17 και άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών. Η κυκλική AMP ρυθμίζει επίσης τα επίπεδα αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-10. Αυτοί οι προ- και αντι-φλεγμονώδεις μεσολαβητές έχουν ενοχοποιηθεί για ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, η απρεμιλάστη ρύθμιζε σημαντικά, αλλά δεν ανέστειλε πλήρως, τα επίπεδα των πρωτεϊνών IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, MMP-3, και TNF-α στο πλάσμα. Μετά από 40 εβδομάδες θεραπείας με απρεμιλάστη, υπήρξε μείωση στο πλάσμα των επιπέδων των πρωτεϊνών IL-17 και IL-23, και αύξηση στην IL-10. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, η απρεμιλάστη μείωσε το επιδερμικό πάχος των δερματικών αλλοιώσεων, τη φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση και την έκφραση των προ-φλεγμονωδών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ελέγχουν την επαγωγή συνθάση νιτρικού οξειδίου (iNOS), την IL-12/IL-23p40, την IL-17A, την IL-22 και την IL-8. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νόσο Behçet που έλαβαν απρεμιλάστη, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της αλλαγής στο TNF-α πλάσματος και της κλινικής αποτελεσματικότητας όπως μετρήθηκε με τον αριθμό των στοματικών ελκών.

Η απρεμιλάστη χορηγούμενη σε δόσεις έως και 50 mg δις ημερησίως δεν παρέτεινε το διάστημα QT σε υγιή άτομα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης αξιολογήθηκαν σε 3 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3) παρόμοιου σχεδιασμού σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό ΨΑ (≥ 3 αρθρώσεις με οίδημα και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις) παρά την προηγούμενη θεραπεία με μικρομοριακά ή βιολογικά DMARDs. Συνολικά, 1.493 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με εικονικό φάρμακο, είτε με 20 mg ή 30 mg απρεμιλάστης χορηγούμενα από του στόματος δις ημερησίως.

Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες διεγνώστησαν με ΨΑ για τουλάχιστον 6 μήνες. Απαιτούνταν επίσης μια ψωριασική δερματική βλάβη (διαμέτρου τουλάχιστον 2 cm) που τους καθιστούσε κατάλληλους για εισαγωγή στη PALACE 3. Η απρεμιλάστη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία (34,8%) ή σε συνδυασμό με σταθερές δόσεις μικρομοριακών DMARDs (65,2%). Οι ασθενείς λάμβαναν απρεμιλάστη σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη (MTX, ≤ 25 mg/εβδομάδα, 54,5%), σουλφασαλαζίνη (SSZ, ≤ 2 g/ημέρα, 9,0%) και λεφλουνομίδη (LEF, ≤ 20 mg/ημέρα, 7,4%). Δεν επιτρεπόταν συγχρηγήση με βιολογικά DMARDs, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του TNF. Στις 3 μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με κάθε έναν από τους υπότυπους της ΨΑ, συμπεριλαμβανομένης της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας (62,0%), της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας (26,9%), της περιφερικής μεσοφαλαγγικής (*distal interphalangeal*, DIP)

αρθρίτιδας (6,2%), της ακρωτηριαστικής αρθρίτιδας (2,7%) και της κοινής σπονδυλίτιδας (2,1%). Εντάχθηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα ενθεσπάθεια (63%) ή προϋπάρχουσα δακτυλίτιδα (42%). Συνολικά, το 76,4% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη μονοθεραπεία με μικρομοριακά DMARDs και το 22,4% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με βιολογικά DMARDs, ποσοστό το οποίο περιλαμβάνει ένα 7,8% που είχε μια θεραπευτική αποτυχία με προηγούμενη θεραπεία με ένα βιολογικό DMARD. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ΨΑ ήταν 5 χρόνια.

Με βάση το σχεδιασμό της μελέτης, οι ασθενείς των οποίων ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και των αρθρώσεων με οίδημα δεν βελτιώθηκε κατά τουλάχιστον 20% θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 16. Οι ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο που θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου 1:1 σε τυφλή μορφή είτε σε 20 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως είτε σε 30 mg δις ημερησίως. Την εβδομάδα 24, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο μεταπήδησαν είτε σε 20 ή 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως. Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν με ανοικτού σχεδιασμού απρεμιλάστη 20 mg ή 30 mg εντός της μακροχρόνιας επέκτασης των μελετών PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3 για συνολική διάρκεια θεραπείας έως και 5 ετών (260 εβδομάδες).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση 20 κατά το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR) την εβδομάδα 16.

Η θεραπεία με απρεμιλάστη οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στα σημεία και τα συμπτώματα της ΨΑ, όπως εκτιμήθηκαν από τα κριτήρια ανταπόκρισης ACR 20 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στις 16 εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών με ACR 20/50/70 (ανταποκρίσεις στις μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3, και τα συγκεντρωτικά δεδομένα για τις μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3) για την απρεμιλάστη 30 mg δις ημερησίως την εβδομάδα 16 παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Οι ανταποκρίσεις ACR 20/50/70 διατηρήθηκαν την εβδομάδα 24.

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως, τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70 διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 στις συγκεντρωτικές μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3 (σχήμα 1).

**Πίνακας 3. Ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR στις μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3 και τις συγκεντρωτικές μελέτες την εβδομάδα 16**

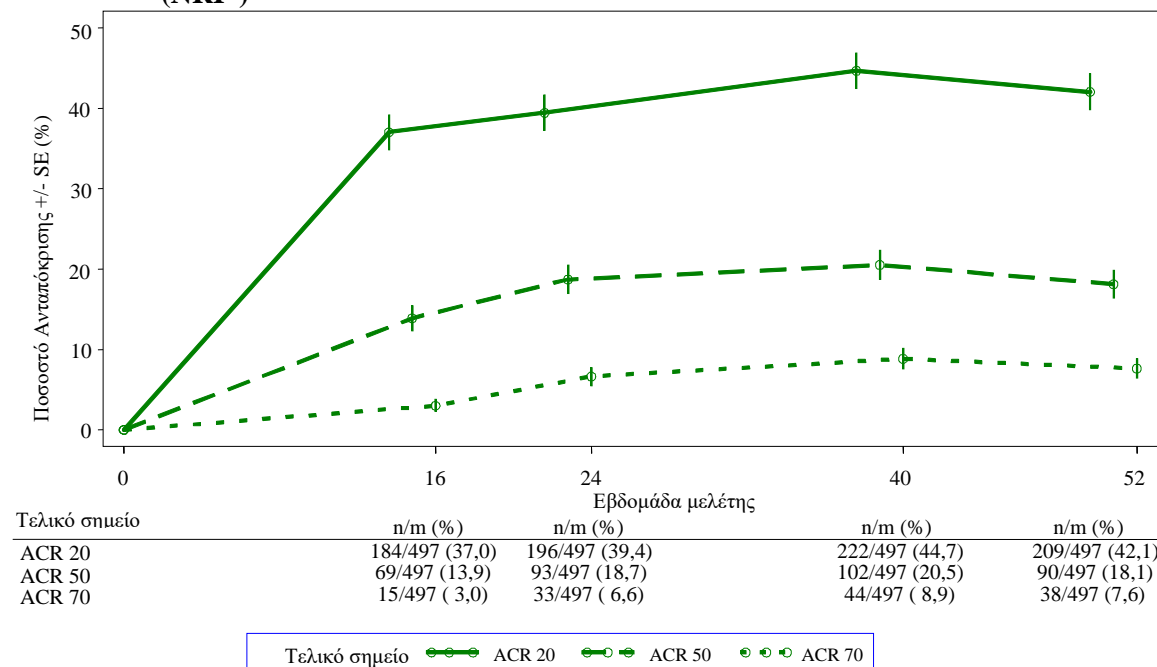
N <sup>a</sup>	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΕΣ	
	Εικονικό φάρμακο +/- DMARDs N = 168	30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως +/- DMARDs N = 168	Εικονικό φάρμακο +/- DMARDs N = 159	30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως +/- DMARDs N = 162	Εικονικό φάρμακο +/- DMARDs N = 169	30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως +/- DMARDs N = 167	Εικονικό φάρμακο +/- DMARDs N = 496	30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως +/- DMARDs N = 497
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>Εβδομάδα 16</b>	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
<b>ACR 50</b>								
<b>Εβδομάδα 16</b>	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
<b>ACR 70</b>								
<b>Εβδομάδα 16</b>	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\* $p \leq 0,01$  για την απρεμιλάστη έναντι εικονικού φαρμάκου.

\*\* $p \leq 0,001$  για την απρεμιλάστη έναντι εικονικού φαρμάκου.

<sup>α</sup> N είναι ο αριθμός των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

### Σχήμα 1. Ποσοστό ατόμων με ανταπόκριση ACR 20/50/70 μέχρι την εβδομάδα 52 στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3 (NRI\*)



\*NRI: Καμία αναπλήρωση μη ανταποκριθέντων. Άτομα που διέκοψαν πρώιμα πριν το χρονικό σημείο και άτομα που δεν παρείχαν επαρκή δεδομένα για τον οριστικό προσδιορισμό της κατάστασης ανταπόκρισης στο χρονικό σημείο υπολογίζονται ως μη ανταποκριθέντες.

Μεταξύ των 497 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως, 375 (75%) ασθενείς παρέμειναν σε αυτή τη θεραπεία την εβδομάδα 52. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι ανταποκρίσεις ACR 20/50/70 την εβδομάδα 52 ήταν 57%, 25% και 11%, αντίστοιχα. Μεταξύ των 497 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως, 375 (75%) ασθενείς εισήχθησαν στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης και από αυτούς 221 ασθενείς (59%) παρέμειναν σε αυτή τη θεραπεία την εβδομάδα 260. Οι ανταποκρίσεις ACR διατηρήθηκαν στις μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού για έως και 5 έτη.

Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στην ομάδα που λάμβαναν θεραπεία με απρεμιλάστη ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα αν οι ασθενείς λάμβαναν συνοδό αγωγή με DMARDs, συμπεριλαμβανομένης της MTX. Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs ή βιολογικά φάρμακα και λάμβαναν απρεμιλάστη πέτυχαν υψηλότερη ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 16 από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Παρόμοιες ανταποκρίσεις ACR παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με διαφορετικούς υπότυπους της ΨΑ, συμπεριλαμβανομένης της DIP. Ο αριθμός των ασθενών με τους υπότυπους της ακρωτηριαστικής αρθρίτιδας και της κοινής σπονδυλίτιδας ήταν πολύ μικρός για να επιτραπεί ουσιαστική αξιολόγηση.

Στις PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3, οι βελτιώσεις στην Κλίμακα Ενεργότητας της Νόσου (Disease Activity Scale, DAS) 28 με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) καθώς επίσης και το ποσοστό των ασθενών στο οποίο παρατηρήθηκε επίτευξη των τροποποιημένων κριτηρίων ανταπόκρισης της ψωριασικής αρθρίτιδας (PsA response criteria, PsARC) ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα της απρεμιλάστης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην εβδομάδα 16 (ονομαστική p-τιμή  $p \leq 0,0004$ , p-τιμή  $\leq 0,0017$ , αντίστοιχα). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν την εβδομάδα 24. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στη θεραπεία με απρεμιλάστη, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, η βαθμολογία της DAS28 (CRP) και η ανταπόκριση PsARC διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52.

Τις εβδομάδες 16 και 24 παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε παραμέτρους της περιφερικής δραστηριότητας χαρακτηριστικών της ψωριασικής αρθρίτιδας (π.χ. αριθμός αρθρώσεων με οίδημα, αριθμός επώδυνων/ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα) και στις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης στους ασθενείς που λάμβαναν απρεμιλάστη. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στη θεραπεία με απρεμιλάστη, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν στις ίδιες παραμέτρους περιφερικής δραστηριότητας και στις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης στις μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού για έως και 5 έτη θεραπείας.

#### Φυσική δραστηριότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Ασθενείς που λάμβαναν απρεμιλάστη κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη φυσική δραστηριότητα, όπως αξιολογήθηκε από τη μεταβολή στην αρχική τιμή του δείκτη ανικανότητας του ερωτηματολογίου αξιολόγησης υγείας (*disability index of the health assessment questionnaire*, HAQ-DI), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στις 16 εβδομάδες στις PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3 και τις συγκεντρωτικές μελέτες. Βελτιώσεις στη βαθμολογία του HAQ-DI διατηρήθηκαν την εβδομάδα 24.

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε θεραπεία με 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως, η μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του HAQ-DI την εβδομάδα 52 ήταν -0,333 στην ομάδα των 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως σε μια συγκεντρωτική ανάλυση της φάσης ανοικτού σχεδιασμού των μελετών PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3.

Στις μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3, καταδείχθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκαν από τις μεταβολές στην αρχική τιμή στο πεδίο της φυσικής δραστηριότητας του Σύντομου Εντύπου Επισκόπησης Υγείας έκδοση 2 (*Short Form Health Survey*, SF-36v2) και τη βαθμολογία της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου - Κόπωσης (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με απρεμιλάστη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στις εβδομάδες 16 και 24. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στη θεραπεία με απρεμιλάστη, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά κατά την έναρξη της μελέτης, οι βελτιώσεις στη φυσική δραστηριότητα και στη βαθμολογία του FACIT-fatigue διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52.

Η βελτιωμένη φυσική δραστηριότητα όπως αξιολογήθηκε με το HAQ-DI και το πεδίο του SF36v2PF και τις βαθμολογίες FACIT-fatigue διατηρήθηκε στις μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού για έως και 5 έτη θεραπείας.

#### Ψωρίαση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτες ESTEEM 1 και ESTEEM 2) στις οποίες εντάχθηκαν συνολικά 1.257 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση με προσβολή της Περιοχής Επιφάνειας Σώματος (BSA)  $\geq 10\%$ , με βαθμολογία του Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI)  $\geq 12$ , με στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού (*static Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (μέτρια ή σοβαρή) και οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστημική θεραπεία.

Αυτές οι μελέτες είχαν παρόμοιο σχεδιασμό μέχρι την εβδομάδα 32. Σε αμφότερες τις μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες (ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση) και από τις εβδομάδες 16-32, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως (φάση συντήρησης). Κατά τη διάρκεια της Φάσης Απόσυρσης Τυχαιοποιημένης Θεραπείας (εβδομάδες 32-52), οι ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε απρεμιλάστη και στους οποίους επετεύχθη μείωση τουλάχιστον κατά 75% στη βαθμολογία PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) ή μείωση κατά 50% στη βαθμολογία του PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την εβδομάδα 32 είτε σε εικονικό φάρμακο είτε σε 30 mg απρεμιλάστης δις

ημερησίως. Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε εικονικό φάρμακο και οι οποίοι έχασαν την ανταπόκριση PASI-75 (ESTEEM 1) ή έχασαν το 50% της βελτίωσης του PASI την εβδομάδα 32 σε σύγκριση με την αρχική τιμή (ESTEEM 2) υποβλήθηκαν εκ νέου σε θεραπεία με 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως. Οι ασθενείς στους οποίους δεν επετεύχθη η καθορισμένη ανταπόκριση PASI μέχρι την εβδομάδα 32 ή οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, παρέμειναν σε θεραπεία με απρεμιλάστη μέχρι την εβδομάδα 52. Η χρήση χαμηλής ισχύος τοπικών κορτικοστεροειδών στο πρόσωπο, τις μασχάλες και τη βουβωνική χώρα, καθώς και η χρήση σαμπουάν πίσσας άνθρακα και/ή παρασκευασμάτων σαλικυλικού οξέος για το τριχωτό της κεφαλής επιτρεπόταν καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Επιπλέον, την εβδομάδα 32, άτομα στα οποία δεν επετεύχθη ανταπόκριση PASI-75 στην ESTEEM 1 ή ανταπόκριση PASI-50 στην ESTEEM 2, τους επιτράπη η χρήση τοπικών θεραπειών για την ψωρίαση και/ή φωτοθεραπείας επιπρόσθετα στη θεραπεία με 30 mg απρεμιλάστης δις ημερησίως.

Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν με ανοικτού σχεδιασμού απρεμιλάστη 30 mg εντός της μακροχρόνιας επέκτασης των μελετών ESTEEM 1 και ESTEEM 2 για συνολική διάρκεια θεραπείας έως και 5 ετών (260 εβδομάδες).

Σε αμφότερες τις μελέτες, το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 16. Το κύριο δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη βαθμολογία της sPGA πλήρους εξαφάνισης (0) ή ελάχιστης νόσου (1) την εβδομάδα 16.

Η μέση αρχική τιμή της βαθμολογίας PASI ήταν 19,07 (διάμεση 16,80) και το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία sPGA της τάξης του 3 (μέτρια) και 4 (σοβαρή) κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 70,0% και 29,8%, αντίστοιχα, με μέση αρχική τιμή προσβολής της Περιοχής Επιφάνειας Σώματος (BSA) της τάξης του 25,19% (διάμεση 21,0%). Περίπου το 30% όλων των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη φωτοθεραπεία και το 54% είχε λάβει προηγούμενη συμβατική συστηματική και/ή βιολογική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης (συμπεριλαμβανομένων αποτυχιών θεραπειών), με το 37% να έχει λάβει προηγούμενη συμβατική συστηματική θεραπεία και το 30% να έχει λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη φωτοθεραπεία, συμβατική συστηματική ή βιολογική θεραπεία. Συνολικά, το 18% των ασθενών είχαν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας.

Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθησαν ανταποκρίσεις PASI-50, -75 και -90 και βαθμολογία sPGA πλήρους εξαφάνισης (0) ή ελάχιστης νόσου (1), παρατίθενται στον πίνακα 4 παρακάτω. Η θεραπεία με απρεμιλάστη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση στη μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση, όπως αποδεικνύεται από το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 16, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Απεδείχθη επίσης κλινική βελτίωση που μετρήθηκε από τις ανταποκρίσεις sPGA, PASI-50 και PASI-90 την εβδομάδα 16. Επιπλέον, η απρεμιλάστη κατέδειξε θεραπευτικό όφελος σε πολλαπλές εκδηλώσεις της ψωρίασης, συμπεριλαμβανομένου του κνησμού, της νόσου όνυχα, της προσβολής του τριχωτού της κεφαλής και των μετρήσεων της ποιότητας ζωής.

**Πίνακας 4. Κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 16 στις μελέτες ESTEEM 1 και ESTEEM 2 (FAS α LOCFβ)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>γ</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>δ</sup> πλήρους εξαφάνισης ή ελάχιστης νόσου, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*
<b>Ποσοστιαία μεταβολή στην BSA<sup>ε</sup> (%) μέσος όρος± SD</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Μεταβολή στον κνησμό κατά VAS<sup>στ</sup> (mm), μέσος όρος± SD</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Μεταβολή στο DLQI<sup>ς</sup>, μέσος όρος± SD</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Μεταβολή στο SF-36 MCS<sup>η</sup>, μέσος όρος± SD</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 για την απρεμιλάστη έναντι του εικονικού φαρμάκου, εκτός από την ανταπόκριση ESTEEM 2 PASI 90 και τη Μεταβολή στο SF-36 MCS όπου p = 0,0042 και p = 0,0078, αντίστοιχα.

<sup>α</sup> FAS = Πλήρης Ομάδα Ανάλυσης (Full Analysis Set)

<sup>β</sup> LOCF = Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης (Last Observation Carried Forward)

<sup>γ</sup> PASI = Δείκτης Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index)

<sup>δ</sup> sPGA = Στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού (Static Physician Global Assessment)

<sup>ε</sup> BSA = Περιοχή Επιφάνειας Σώματος (Body Surface Area)

<sup>στ</sup> VAS = Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analog Scale), 0 = καλύτερη, 100 = χειρότερη

<sup>ς</sup> DLQI = Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index), 0 = καλύτερη, 30 = χειρότερη

<sup>η</sup> SF-36 MCS = Σύντομο Έντυπο Επισκόπησης Υγείας Ιατρικής Έκβασης της Μελέτης 36 Στοιχείων, Περίληψη Νοητικών Στοιχείων (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary)

Το κλινικό όφελος της απρεμιλάστης απεδείχθη σε πολλαπλές υποομάδες οι οποίες ορίστηκαν από δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της κλινικής νόσου κατά την έναρξη της μελέτης (συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της νόσου της ψωρίασης και των ασθενών με ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας). Το κλινικό όφελος της απρεμιλάστης απεδείχθη επίσης ανεξαρτήτως της προηγούμενης χρήσης φαρμακευτικής αγωγής για την ψωρίαση και της ανταπόκρισης σε προηγούμενες θεραπείες για την ψωρίαση. Παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης σε όλα τα εύρη σωματικού βάρους.

Η ανταπόκριση στην απρεμιλάστη ήταν ταχεία, με σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στα σημεία και τα συμπτώματα της ψωρίασης, συμπεριλαμβανομένου του PASI, της δυσανεξίας δέρματος/άλγους και του κνησμού, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 2. Γενικά, οι ανταποκρίσεις του PASI επετεύχθησαν μέχρι την εβδομάδα 16 και διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 32.

Σε αμφοτέρες τις μελέτες, η μέση ποσοστιαία βελτίωση του PASI από την αρχική τιμή παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της φάσης απόσυρσης τυχαιοποιημένης θεραπείας για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 (πίνακας 5).

**Πίνακας 5. Διατήρηση επίδρασης μεταξύ ατόμων τυχαιοποιημένων σε ΑΠΡ 30 δις ημερησίως την εβδομάδα 0 και τυχαιοποιημένων εκ νέου σε ΑΠΡ 30 δις ημερησίως την εβδομάδα 32 έως την εβδομάδα 52**

	Χρονικό Σημείο	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Ασθενείς στους οποίους επετεύχθη ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 32	Ασθενείς στους οποίους επετεύχθη ανταπόκριση PASI-50 την εβδομάδα 32
<b>Ποσοστιαία μεταβολή στο PASI από την αρχική τιμή, μέσος όρος (%) ± SD<sup>α</sup></b>	Εβδομάδα 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Εβδομάδα 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Εβδομάδα 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91

	Χρονικό Σημείο	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Ασθενείς στους οποίους επετεύχθη ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 32	Ασθενείς στους οποίους επετεύχθη ανταπόκριση PASI-50 την εβδομάδα 32
<b>Μεταβολή στο DLQI από την αρχική τιμή, μέσος όρος ± SD<sup>α</sup></b>	Εβδομάδα 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Εβδομάδα 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Εβδομάδα 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Ποσοστό ατόμων με Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού για την Ψωρίαση στο τριχωτό της κεφαλής (ScPGA) 0 ή 1, n/N (%)<sup>β</sup></b>	Εβδομάδα 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Εβδομάδα 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Εβδομάδα 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>α</sup> Περιλαμβάνει άτομα τυχαιοποιημένα εκ νέου σε ΑΠΡ 30 δις ημερησίως την εβδομάδα 32 με μια αρχική τιμή και μια τιμή μετά την αρχική στην αξιολογηθείσα εβδομάδα της μελέτης.

<sup>β</sup> Ν βασίζεται σε άτομα με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής μέτριας ή υψηλότερης σοβαρότητας κατά την έναρξη της μελέτης οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε ΑΠΡ 30 δις ημερησίως την εβδομάδα 32. Άτομα με ελλιπή δεδομένα μετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντα.

Στη μελέτη ESTEEM 1, περίπου το 61% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 είχε ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 52. Από τους ασθενείς με τουλάχιστον μια ανταπόκριση PASI-75, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 32 κατά τη διάρκεια της Φάσης Απόσυρσης Τυχαιοποιημένης Θεραπείας, το 11,7% είχε ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 52. Ο διάμεσος χρόνος έως την απώλεια ανταπόκρισης PASI-75 μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε εικονικό φάρμακο ήταν 5,1 εβδομάδες.

Στη μελέτη ESTEEM 2, περίπου το 80,3% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 είχε ανταπόκριση PASI-50 την εβδομάδα 52. Από τους ασθενείς με τουλάχιστον μια ανταπόκριση PASI-50, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 32, το 24,2% είχε ανταπόκριση PASI-50 την εβδομάδα 52. Ο διάμεσος χρόνος έως την απώλεια του 50% της βελτίωσης του PASI τους κατά την εβδομάδα 32 ήταν 12,4 εβδομάδες.

Μετά την τυχαιοποιημένη απόσυρση από τη θεραπεία την εβδομάδα 32, περίπου το 70% των ασθενών στη μελέτη ESTEEM 1 και το 65,6% των ασθενών στη μελέτη ESTEEM 2, ανέκτησαν τις ανταποκρίσεις PASI-75 (ESTEEM 1) ή PASI-50 (ESTEEM 2) μετά την επανέναρξη της θεραπείας με απρεμιλάστη. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης η διάρκεια της εκ νέου θεραπείας ήταν μεταβλητή και κυμαινόταν από 2,6 έως 22,1 εβδομάδες.

Στη μελέτη ESTEEM 1, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε απρεμιλάστη κατά την έναρξη της μελέτης, στους οποίους δεν επετεύχθη ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 32, τους επιτράπη η συγχρόνηση τοπικών θεραπειών και/ή UVB φωτοθεραπεία μεταξύ των εβδομάδων 32 έως 52. Από αυτούς τους ασθενείς, στο 12% επετεύχθη ανταπόκριση PASI-75 την εβδομάδα 52 με απρεμιλάστη συν τοπική θεραπεία και/ή φωτοθεραπεία.

Στις μελέτες ESTEEM 1 και ESTEEM 2, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις (μειώσεις) στην ψωρίαση όνυχα, όπως μετρήθηκαν από τη μέση ποσοστιαία μεταβολή στο Δείκτη Σοβαρότητας Ψωρίασης Όνυχα (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) από την αρχική τιμή, σε ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 16 ( $p < 0,0001$  και  $p = 0,0052$ , αντίστοιχα). Περαιτέρω βελτιώσεις στην ψωρίαση όνυχα παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 32 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνεχή θεραπεία με απρεμιλάστη.

Στις μελέτες ESTEEM 1 και ESTEEM 2, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας ( $\geq 3$ ), μετρημένες από το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη χαρακτηρισμός πλήρους εξαφάνισης (0) ή ελάχιστης νόσου (1) στη Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού για την Ψωρίαση στο τριχωτό της κεφαλής (ScPGA) την εβδομάδα 16, σε ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό

φάρμακο ( $p < 0,0001$  για αμφοτέρως τις μελέτες). Οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν γενικά σε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 έως την εβδομάδα 52 (πίνακας 5).

Στις μελέτες ESTEEM 1 και ESTEEM 2, καταδείχθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκαν από το Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) και το SF-36v2MCS, σε ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (πίνακας 4). Οι βελτιώσεις στο DLQI διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 σε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 (πίνακας 5). Επιπλέον, στη μελέτη ESTEEM 1, επετεύχθη σημαντική βελτίωση στο Δείκτη του Ερωτηματολογίου Εργασιακών Περιορισμών (*Work Limitations Questionnaire*, WLQ-25) σε ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Μεταξύ των 832 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε απρεμιλάστη 30 mg δις ημερησίως, 443 ασθενείς (53%) εισήχθησαν στις μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού των ESTEEM 1 και ESTEEM 2 και από αυτούς, 115 ασθενείς (26%) παρέμειναν σε θεραπεία την εβδομάδα 260. Για τους ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία με απρεμιλάστη στην επέκταση ανοικτού σχεδιασμού των μελετών ESTEEM 1 και ESTEEM 2, οι βελτιώσεις γενικά διατηρήθηκαν στις μετρήσεις βαθμολογίας του PASI, προσβληθείσας BSA, κνησμού, όνυχα και ποιότητας ζωής για έως και 5 έτη.

Η μακροχρόνια ασφάλεια της απρεμιλάστης 30 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση αξιολογήθηκε για συνολική διάρκεια θεραπείας έως και 5 έτη. Η μακροχρόνια εμπειρία από τις μελέτες επέκτασης ανοικτού σχεδιασμού με απρεμιλάστη ήταν γενικά συγκρίσιμη με των μελετών 52 εβδομάδων.

#### Νόσος Behçet

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 (RELIEF) σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο Behçet (BD) με στοματικά έλκη. Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα μη βιολογικό φάρμακο για τη BD με στοματικά έλκη και ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Ταυτόχρονη αγωγή για τη BD δεν επιτρεπόταν. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε πληρούσε τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης (ISG) για τη BD με ιστορικό που περιελάμβανε δερματικές βλάβες (98,6%), έλκη στα γεννητικά όργανα (90,3%), μυοσκελετικές εκδηλώσεις (72,5%), οφθαλμικές εκδηλώσεις (17,4%), διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (9,7%), γαστρεντερικές εκδηλώσεις (9,2%), επιδιδυμίτιδα (2,4%) και αγγειακή εμπλοκή (1,4%). Οι ασθενείς με BD, που ορίζονται ως αυτοί με ενεργή συμμετοχή κύριων οργάνων (για παράδειγμα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ή ανεύρυσμα πνευμονικής αρτηρίας), αποκλείστηκαν.

Συνολικά 207 ασθενείς με BD τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως ( $n = 104$ ) είτε εικονικό φάρμακο ( $n = 103$ ) για 12 εβδομάδες (ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση) και από τις εβδομάδες 12 έως 64, όλοι οι ασθενείς έλαβαν απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως (φάση ενεργού θεραπείας). Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 19 και 72 ετών, με μέσο όρο τα 40 έτη. Η μέση διάρκεια εμφάνισης της BD ήταν 6,84 έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό επανεμφανιζόμενων στοματικών ελκών με τουλάχιστον 2 στοματικά έλκη κατά το στάδιο της προκαταρκτικής αξιολόγησης και της τυχαιοποίησης: οι μέσοι αριθμοί στοματικών ελκών στην έναρξη της μελέτης ήταν 4,2 και 3,9 στις ομάδες απρεμιλάστης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τον αριθμό των στοματικών ελκών από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν άλλες μετρήσεις αναφορικά με τα στοματικά έλκη: οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για τη μέτρηση του πόνου του στοματικού έλκους, ποσοστό ασθενών που δεν εμφανίζουν στοματικό έλκος (πλήρης ανταπόκριση), χρόνος έως την έναρξη υποχώρησης του στοματικού έλκους και ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν υποχώρηση των στοματικών ελκών μέχρι την εβδομάδα 6 και οι οποίοι παραμένουν χωρίς στοματικά έλκη σε κάθε επίσκεψη, για τουλάχιστον 6 επιπλέον εβδομάδες κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης θεραπείας 12 εβδομάδων. Άλλα τελικά σημεία περιελάμβαναν τη βαθμολογία δραστηριότητας του συνδρόμου Behçet (BSAS), τη φόρμα τρέχουσας δραστηριότητας της BD (BDCAF), συμπεριλαμβανομένης της βαθμολογίας του δείκτη



τρέχουσας δραστηριότητας της BD (BDCAI), της αντίληψης του ασθενή για τη δραστηριότητα της νόσου, της γενικής αντίληψης του κλινικού ιατρού για τη δραστηριότητα της νόσου και το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής με BD (BD QoL).

#### Μέτρηση των στοματικών ελκών

Η απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των στοματικών ελκών, όπως αποδεικνύεται από την AUC για τον αριθμό των στοματικών ελκών από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 ( $p < 0,0001$ ), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Σημαντικές βελτιώσεις σε άλλες μετρήσεις για τα στοματικά έλκη καταδείχθηκαν την εβδομάδα 12.

**Πίνακας 6. Κλινική ανταπόκριση στοματικών ελκών την εβδομάδα στη μελέτη RELIEF (πληθυσμός ITT)**

Τελικό σημείο <sup>α</sup>	Εικονικό φάρμακο N = 103	Απρεμιλάστη 30 mg BID N = 104
AUC <sup>β</sup> για τον αριθμό των στοματικών ελκών από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 (MI)	Μέση LS 222,14	Μέση LS 129,54
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης αναφορικά με τον πόνο των στοματικών ελκών όπως μετράται με το VAS <sup>γ</sup> την εβδομάδα 12 (MMRM)	Μέση LS -18,7	Μέση LS -42,7
Ποσοστό των ατόμων που επιτυγχάνουν υποχώρηση των στοματικών ελκών (εξάλειψη στοματικών ελκών) μέχρι την εβδομάδα 6 και οι οποίοι παραμένουν χωρίς στοματικά έλκη σε κάθε επίσκεψη, για τουλάχιστον 6 επιπλέον εβδομάδες κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης θεραπείας 12 εβδομάδων	4,9%	29,8%
Μέσος χρόνος (εβδομάδες) για την ανάλυση του στοματικού έλκους κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης θεραπείας	8,1 εβδομάδες	2,1 εβδομάδες
Ποσοστό των ατόμων με πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία των στοματικών ελκών την εβδομάδα 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Ποσοστό των ατόμων με μερική ανταπόκριση <sup>δ</sup> στη θεραπεία των στοματικών ελκών την εβδομάδα 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = πρόθεση για θεραπεία; LS = ελάχιστα τετράγωνα; MI = πολλαπλός καταλογισμός; MMRM = μοντέλο μικτών αποτελεσμάτων για επαναλαμβανόμενα μέτρα; NRI = καταλογισμός τιμών μη ανταποκριθέντων ασθενών; BID = δύο φορές ημερησίως.

<sup>α</sup> Τιμή  $p < 0,0001$  για όλα τα τελικά σημεία σχετικά με την απρεμιλάστη έναντι του εικονικού φαρμάκου

<sup>β</sup> AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη.

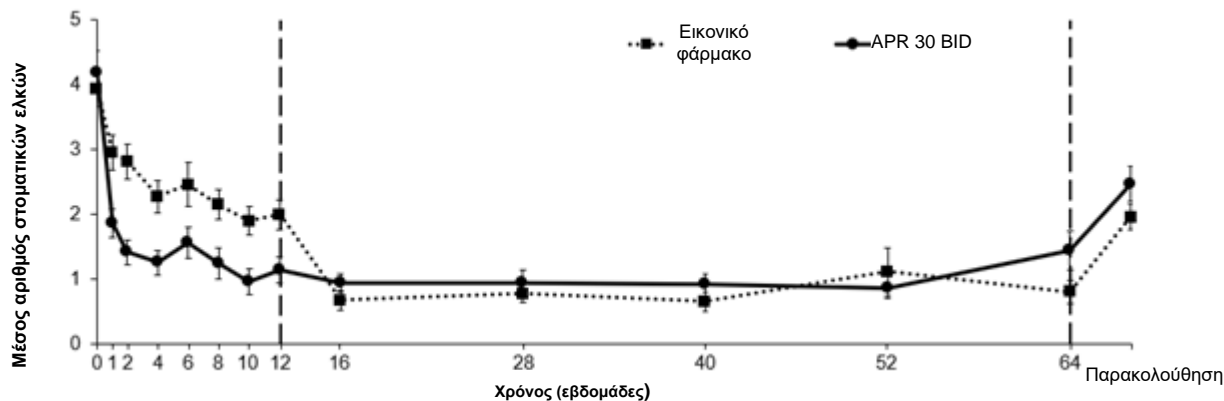
<sup>γ</sup> VAS = οπτική αναλογική κλίμακα: 0 = κανένας πόνος; 100 = ο χειρότερος δυνατός πόνος.

<sup>δ</sup> Μερική ανταπόκριση του στοματικού έλκους = αριθμός στοματικών ελκών που μειώθηκαν κατά  $\geq 50\%$  μετά την έναρξη της μελέτης (διερευνητική ανάλυση), ονομαστική τιμή  $p < 0,0001$ .

Από τους 104 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για λήψη απρεμιλάστης 30 mg δύο φορές ημερησίως, 75 ασθενείς (περίπου 72%) παρέμειναν σε αυτή τη θεραπεία την εβδομάδα 64. Μία σημαντική μείωση του μέσου αριθμού στοματικών ελκών και του πόνου του στοματικού έλκους παρατηρήθηκε στην ομάδα θεραπείας που λάμβανε απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε κάθε επίσκεψη, ήδη από την εβδομάδα 1 έως την εβδομάδα 12 για τον αριθμό των στοματικών ελκών ( $p \leq 0,0015$ ) και για τον πόνο του στοματικού έλκους ( $p \leq 0,0035$ ). Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν συνεχώς σε θεραπεία με απρεμιλάστη και παρέμειναν στη μελέτη, η βελτίωση στα στοματικά έλκη και η μείωση του πόνου του στοματικού έλκους διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 64 (σχήμα 2 και 3).

Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως και παρέμειναν στη μελέτη, τα ποσοστά των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση στη θεραπεία των στοματικών ελκών διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 64 (53,3% και 76,0% αντίστοιχα).

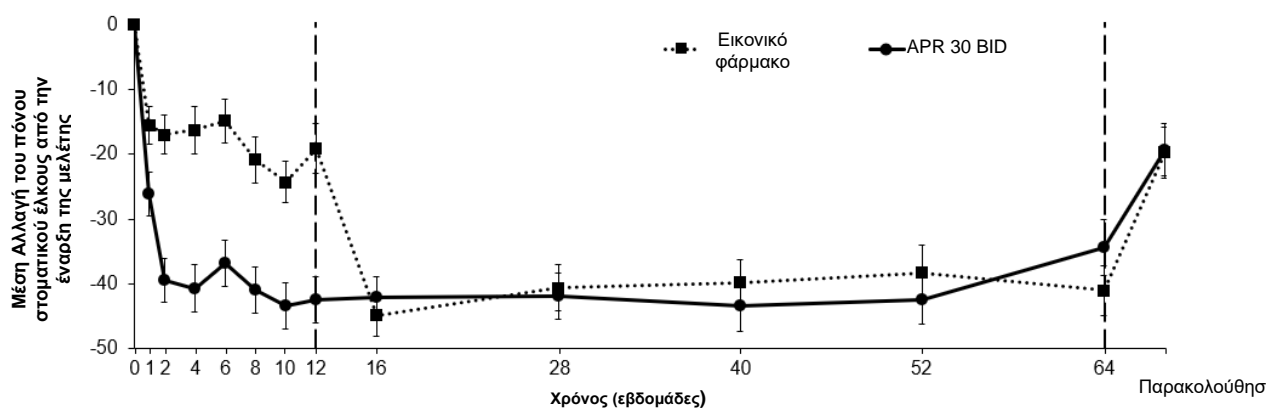
**Σχήμα 2. Μέσος αριθμός στοματικών ελκών ανά χρονικό σημείο μέχρι την εβδομάδα 64 (πληθυσμός ITT, DAO)**



Εβδομάδες	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Παρακολούθηση
Εικονικό φάρμακο, n (Μέσος όρος)	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 (Μέσος όρος)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT = πρόθεση για θεραπεία; DAO = δεδομένα όπως παρατηρήθηκαν.  
 APR 30 BID = απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως.  
 Σημείωση: Το εικονικό φάρμακο ή η APR 30 mg BID υποδεικνύουν την ομάδα θεραπείας στην οποία τυχαιοποιήθηκαν οι ασθενείς. Οι ασθενείς της ομάδας θεραπείας με εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε APR 30 BID την εβδομάδα 12.  
 Το χρονικό σημείο παρακολούθησης ήταν 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της εβδομάδας 64 ή 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας από τους ασθενείς πριν από την εβδομάδα 64.

**Σχήμα 3. Μέση αλλαγή του πόνου του στοματικού έλκους από την έναρξη της μελέτης, σε οπτική αναλογική κλίμακα ανά χρονικό σημείο έως την εβδομάδα 64 (πληθυσμός ITT, DAO)**



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

APR 30 BID = απρεμιλάστη δύο φορές ημερησίως; ITT = πρόθεση για θεραπεία; DAO = δεδομένα όπως παρατηρήθηκαν  
 Σημείωση: Το εικονικό φάρμακο ή η APR 30 mg BID υποδεικνύουν την ομάδα θεραπείας στην οποία τυχαιοποιήθηκαν οι ασθενείς. Οι ασθενείς της ομάδας θεραπείας με εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε APR 30 BID την εβδομάδα 12.

Το χρονικό σημείο παρακολούθησης ήταν 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της εβδομάδας 64 ή 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας από τους ασθενείς πριν από την εβδομάδα 64.

### Βελτιώσεις στη συνολική δραστηριότητα της νόσου Behçet

Η απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οδήγησε σε σημαντική μείωση της συνολικής δραστηριότητας της νόσου, όπως αποδεικνύεται από τη μέση αλλαγή από την έναρξη της μελέτης κατά την εβδομάδα 12 στη BSAS ( $p < 0,0001$ ) και την BDCAF (BDCAI, αντίληψη του ασθενούς για τη δραστηριότητα της νόσου και γενική αντίληψη του κλινικού ιατρού για τη δραστηριότητα της νόσου, τιμές  $p \leq 0,0335$  και για τα τρία συστατικά).

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως και οι οποίοι παρέμειναν στη μελέτη, οι βελτιώσεις (μέση αλλαγή από την έναρξη της μελέτης) τόσο στη BSAS όσο και στη BDCAF διατηρήθηκαν την εβδομάδα 64.

### Βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής

Η απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής (QoL) την εβδομάδα 12, όπως καταδεικνύεται από το ερωτηματολόγιο BD QoL ( $p = 0,0003$ ).

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως και οι οποίοι παρέμειναν στη μελέτη, η βελτίωση στο BD QoL διατηρήθηκε την εβδομάδα 64.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η απρεμιλάστη απορροφάται καλά με μια απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος περίπου 73%, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) να εμφανίζονται στο διάμεσο χρόνο ( $t_{max}$ ) των 2,5 ωρών περίπου. Η φαρμακοκινητική της απρεμιλάστης είναι γραμμική, με δόσοεξαρτώμενη αύξηση στη συστηματική έκθεση στο εύρος δόσης των 10 έως 100 mg ημερησίως. Η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η απρεμιλάστη χορηγείται άπαξ ημερησίως και περίπου 53% σε υγιή άτομα και 68% σε ασθενείς με ψωρίαση όταν χορηγείται δις ημερησίως. Η συγχορήγηση με τροφή δεν μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα, ως εκ τούτου, η απρεμιλάστη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Η δέσμευση της απρεμιλάστης από τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 68%. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής ( $V_d$ ) είναι 87 L, ενδεικτικός εξωαγγειακής κατανομής.

### Βιομετασχηματισμός

Η απρεμιλάστη μεταβολίζεται εκτενώς από αμφότερες τις οδούς δια μεσολαβήσεως CYP και μη CYP ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων οξειδώσεως, υδρόλυσης και σύζευξης, υποδηλώνοντας ότι η αναστολή μιας και μόνης οδού κάθαρσης δεν είναι πιθανό να προκαλέσει σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της απρεμιλάστης επιτυγχάνεται δια μεσολαβήσεως κυρίως από το CYP3A4, με μικρή συμβολή των CYP1A2 και CYP2A6. Η απρεμιλάστη είναι το κύριο συστατικό στην κυκλοφορία μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απρεμιλάστη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό με μόνο το 3% και το 7% της χορηγούμενης μητρικής ένωσης να ανακτάται στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα. Ο κύριος ανενεργός μεταβολίτης στην κυκλοφορία είναι το συζευγμένο γλυκουρονίδιο της *O*-απομεθυλιωμένης απρεμιλάστης (M12). Σύμφωνα με το γεγονός ότι η απρεμιλάστη είναι υπόστρωμα του CYP3A4, η έκθεση σε απρεμιλάστη μειώνεται όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4.

*In vitro*, η απρεμιλάστη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Συνεπώς, η συγχορήγηση απρεμιλάστης με υποστρώματα των ενζύμων του CYP δεν είναι πιθανό να επηρεάζει την κάθαρση και την έκθεση των δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του CYP.

*In vitro*, η απρεμιλάστη είναι υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), ωστόσο κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεσολαβούμενες μέσω της P-gp δεν αναμένεται να εκδηλωθούν.

*In vitro*, η απρεμιλάστη έχει μικρή ή καμία ανασταλτική επίδραση ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ) στους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT)1 και OAT3, στο μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2, στα πολυπεπίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1 και OATP1B3 ή στην πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) και δεν είναι υπόστρωμα για αυτούς τους μεταφορείς. Συνεπώς, κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου δεν είναι πιθανές όταν η απρεμιλάστη συγχορηγείται με φάρμακα που είναι υποστρώματα ή αναστολείς αυτών των μεταφορέων.

### Αποβολή

Η κάθαρση της απρεμιλάστης στο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο περίπου 10 L/hr σε υγιή άτομα, με τελική ημιζωή για την αποβολή περίπου 9 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης απρεμιλάστης, περίπου το 58% και το 39% της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα, με περίπου το 3% και το 7% της ραδιενεργούς δόσης να ανακτάται ως απρεμιλάστη στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η απρεμιλάστη μελετήθηκε σε νεαρά και ηλικιωμένα υγιή άτομα. Η έκθεση σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 έως 85 ετών) είναι περίπου 13% υψηλότερη στην AUC και περίπου 6% υψηλότερη στη  $C_{max}$  για την απρεμιλάστη από ότι σε νεαρά άτομα (ηλικίας 18 έως 55 ετών). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών σε κλινικές δοκιμές είναι περιορισμένα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της απρεμιλάστης μεταξύ ατόμων με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και παρόμοιων υγιών ατόμων (N = 8 καθεμία). Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η δόση της απρεμιλάστης πρέπει να μειώνεται σε 30 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min). Σε 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, στα οποία χορηγήθηκε άπαξ δόση των 30 mg απρεμιλάστης, η AUC και η  $C_{max}$  της απρεμιλάστης αυξήθηκαν κατά περίπου 89% και 42%, αντίστοιχα.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της απρεμιλάστης και του κύριου μεταβολίτη της M12 δεν επηρεάζονται από τη μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Δεν υπάρχει ένδειξη για πιθανότητα ανοσοτοξικότητας, δερματικού ερεθισμού ή φωτοτοξικότητας.

## Γονιμότητα και πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε άρρενες μύες, η απρεμιλάστη σε δοσολογίες 1, 10, 25 και 50 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από του στόματος δεν προκάλεσε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) στη γονιμότητα αρρένων ήταν μεγαλύτερο από 50 mg/kg/ημέρα (3 φορές μεγαλύτερο της κλινικής έκθεσης).

Σε μια συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας σε θήλειες μύες και τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη με από του στόματος δοσολογίες 10, 20, 40 και 80 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε παράταση των οιστρικών κύκλων και αυξημένος χρόνος ζευγαρώματος σε δοσολογία 20 mg/kg/ημέρα και άνω. Εντούτοις, όλοι οι μύες που ζευγάρωσαν και τα ποσοστά εγκυμοσύνης δεν επηρεάστηκαν. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOEL) στη γονιμότητα θηλέων ήταν 10 mg/kg/ημέρα (ίση με την κλινική έκθεση).

## Εμβρυϊκή ανάπτυξη

Σε μια συνδυασμένη μελέτη γονιμότητας σε θήλειες μύες και τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη με από του στόματος δοσολογίες 10, 20, 40 και 80 mg/kg/ημέρα, το απόλυτο και/ή το σχετικό βάρος της καρδιάς των μητέρων αυξήθηκε σε δοσολογίες 20, 40 και 80 mg/kg/ημέρα. Αυξημένος αριθμός πρώιμων απορροφήσεων και μειωμένος αριθμός οστεωμένων ταρσών παρατηρήθηκαν σε δοσολογίες 20, 40 και 80 mg/kg/ημέρα. Μειωμένο βάρος εμβρύου και καθυστερημένη οστεοποίηση του υπερνιακού οστού του κρανίου παρατηρήθηκαν σε δοσολογίες 40 και 80 mg/kg/ημέρα. Τα επίπεδα NOEL για τη μητέρα και την ανάπτυξη του εμβρύου στους μύες ήταν 10 mg/kg/ημέρα (1,3 φορές μεγαλύτερη της κλινικής έκθεσης).

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε πιθήκους, από του στόματος δοσολογίες 20, 50, 200 και 1.000 mg/kg/ημέρα οδήγησαν σε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στις προγεννητικές απώλειες (αποβολές) σε δοσολογίες 50 mg/kg/ημέρα και άνω. Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετιζόμενη με το δοκιμαστικό φάρμακο επίδραση στις προγεννητικές απώλειες σε δοσολογία 20 mg/kg/ημέρα (1,4 μεγαλύτερη της κλινικής έκθεσης).

## Προ- και μετα-γεννητική ανάπτυξη

Σε μια προ- και μετα-γεννητική μελέτη, η απρεμιλάστη χορηγήθηκε από του στόματος σε έγκυους θήλειες μύες σε δοσολογίες 10, 80 και 300 mg/kg/ημέρα από την ημέρα 6 της κύησης έως την Ημέρα 20 του θηλασμού. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στο μητρικό σωματικό βάρος και αύξηση του βάρους, και ένας θάνατος σχετιζόμενος με δυσκολία στη γέννηση νεογνών, σε δοσολογία 300 mg/kg/ημέρα. Φυσικά σημεία τοξικότητας στη μητέρα σχετιζόμενα με τη γέννηση νεογνών παρατηρήθηκαν επίσης σε ένα μύ σε καθεμία δοσολογία των 80 και 300 mg/kg/ημέρα. Αυξημένοι προ- και μετα-γεννητικοί θάνατοι νεογνών και μειωμένο σωματικό βάρος νεογνών κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θηλασμού παρατηρήθηκαν σε δοσολογία  $\geq 80$  mg/kg/ημέρα ( $\geq 4,0$  φορές μεγαλύτερη της κλινικής έκθεσης). Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με την απρεμιλάστη επιδράσεις στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τον αριθμό εγκύων μυών στο τέλος της περιόδου κύησης, τον αριθμό των μυών που γέννησαν ένα νεογνό ή οποιεσδήποτε επιδράσεις στην ανάπτυξη των νεογνών μετά τη μεταγεννητική ημέρα 7. Είναι πιθανό ότι οι επιδράσεις στην ανάπτυξη των νεογνών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της μεταγεννητικής περιόδου συνδέονταν με τη σχετιζόμενη με την απρεμιλάστη τοξικότητα στα νεογνά (μειωμένο βάρος νεογνών και βιωσιμότητα) και/ή την έλλειψη μητρικής φροντίδας (υψηλότερη επίπτωση απουσίας γάλακτος στο στομάχι των νεογνών). Όλες οι επιδράσεις στην ανάπτυξη παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της μεταγεννητικής περιόδου. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με την απρεμιλάστη επιδράσεις κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης περιόδου πριν και μετά τον απογαλακτισμό, συμπεριλαμβανομένης της σεξουαλικής ωρίμανσης, της συμπεριφοράς, του ζευγαρώματος, της γονιμότητας και των παραμέτρων της μήτρας. Τα επίπεδα NOEL στους μύες για την τοξικότητα στη μητέρα και τη γενιά F1 ήταν 10 mg/kg/ημέρα (1,3 φορές μεγαλύτερη της κλινικής AUC).

### Μελέτες καρκινογένεσης

Μελέτες καρκινογένεσης σε μύες και αρουραίους δεν κατέδειξαν καμία ένδειξη καρκινογένεσης που να σχετίζεται με τη θεραπεία με απρεμιλάστη.

### Μελέτες γονοτοξικότητας

Η απρεμιλάστη δεν είναι γονοτοξική. Η απρεμιλάστη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία κατά Ames ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε καλλιεργημένα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος παρουσία ή απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Η απρεμιλάστη δεν είχε κλαστογόνο δράση σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μύος σε δόσεις έως και 2.000 mg/kg/ημέρα.

### Άλλες μελέτες

Δεν υπάρχει ένδειξη για πιθανότητα ανοσοτοξικότητας, δερματικού ερεθισμού ή φωτοτοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό.

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυ (βινυλαλκοόλη)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)  
Τάλκης  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Τα δισκία των 20 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Τα δισκία των 30 mg περιέχουν επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (συσκευασία έναρξης)

Κυψέλες από PVC/φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 27 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες από PVC/φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε συσκευασίες των 56 δισκίων και των 168 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (συσκευασία έναρξης)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/981/002 – συσκευασία 56 δισκίων  
EU/1/14/981/003 – συσκευασία 168 δισκίων

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Αυγούστου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Καρτέλα που περιέχει συσκευασία 2 εβδομάδων για την έναρξη της θεραπείας

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Otezla 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Otezla 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
απρεμιλάστη

### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg, 20 mg ή 30 mg απρεμιλάστης.

### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Συσκευασία για την έναρξη της θεραπείας

Κάθε συσκευασία των 27 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για πρόγραμμα θεραπείας 2 εβδομάδων περιέχει:

4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg  
4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20 mg  
19 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 30 mg

### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

Εβδομάδα 1

Εβδομάδα 2

Ημέρα 1 – Ημέρα 7

Ημέρα 8 – Ημέρα 14

*Ο ήλιος ως σύμβολο για την πρωινή δόση*

*Το φεγγάρι ως σύμβολο για τη βραδινή δόση*

Ανατρέξτε στην καρτέλα για την ημερήσια δόση

Κωδικός QR που πρέπει να συμπεριληφθεί

[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/981/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Κυψέλη (Οι ενδείξεις τυπώνονται απευθείας επάνω στην καρτέλα με την κενή κυψέλη σφραγισμένη εντός)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Otezla 10 mg δισκία

Otezla 20 mg δισκία

Otezla 30 mg δισκία

απρεμιλάστη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Χάρτινο κουτί

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
απρεμιλάστη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg απρεμιλάστης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση.

Κωδικός QR που πρέπει να συμπεριληφθεί  
[www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/981/002 - 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/14/981/003 - 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Otezla 30 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Otezla 30 mg δισκία  
απρεμιλάστη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Otezla 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Otezla 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
απρεμιλάστη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Otezla και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Otezla
3. Πώς να πάρετε το Otezla
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Otezla
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Otezla και ποια είναι η χρήση του

#### Τι είναι το Otezla

Το Otezla περιέχει τη δραστική ουσία «απρεμιλάστη». Αυτό ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4, οι οποίοι βοηθούν στη μείωση της φλεγμονής.

#### Ποια είναι η χρήση του Otezla

Το Otezla χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τις ακόλουθες νόσους:

- **Ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα** - εάν δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε έναν άλλο τύπο φαρμάκων που ονομάζονται «Τροποποιητικά της Νόσου Αντιρρευματικά Φάρμακα» (DMARDs) ή όταν έχετε δοκιμάσει ένα από αυτά τα φάρμακα το οποίο δεν έδρασε.
- **Μέτρια έως σοβαρή χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση** – εάν δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε μία από τις ακόλουθες θεραπείες ή όταν έχετε δοκιμάσει μία από αυτές τις θεραπείες η οποία δεν έδρασε:
  - φωτοθεραπεία – μια θεραπεία όπου ορισμένες περιοχές του δέρματος εκτίθενται σε υπεριώδη ακτινοβολία
  - συστημική θεραπεία – μια θεραπεία που επηρεάζει ολόκληρο το σώμα και όχι μία μόνο τοπική περιοχή, όπως η «κυκλοσπορίνη», η «μεθοτρεξάτη» ή το «ψωραλένιο».
- **Νόσος Behçet (BD)** - για τη θεραπεία των στοματικών ελκών που είναι συχνό πρόβλημα των ατόμων με αυτή την ασθένεια.

#### Τι είναι η ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, συνήθως συνοδευόμενη από ψωρίαση, μια φλεγμονώδη νόσος του δέρματος.

## **Τι είναι η κατά πλάκας ψωρίαση**

Η ψωρίαση είναι μια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, που μπορεί να προκαλέσει ερυθρές, φολιδωτές, παχιές, κνησμώδεις, επίπονες κηλίδες στο δέρμα σας και μπορεί επίσης να επηρεάσει το τριχωτό της κεφαλής και τα νύχια σας.

## **Τι είναι η νόσος Behçet**

Η νόσος Behçet είναι ένας σπάνιος τύπος φλεγμονώδους νόσου που επηρεάζει πολλά μέρη του σώματος. Το πιο συχνό πρόβλημα είναι τα στοματικά έλκη.

## **Πώς δρα το Otezla**

Η ψωριασική αρθρίτιδα, η ψωρίαση και η νόσος Behçet είναι νόσοι που διαρκούν συνήθως εφ' όρου ζωής και επί του παρόντος δεν υπάρχει καμία θεραπεία. Το Otezla δρα μειώνοντας τη δραστηριότητα ενός ενζύμου στο σώμα που ονομάζεται «φωσφοδιεστεράση 4», το οποίο συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής. Μειώνοντας τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου, το Otezla μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της φλεγμονής που σχετίζεται με την ψωριασική αρθρίτιδα, την ψωρίαση και τη νόσο Behçet, και με αυτόν τον τρόπο να μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των νόσων.

Στην ψωριασική αρθρίτιδα, η θεραπεία με Otezla οδηγεί σε βελτίωση στις πρησμένες και επίπονες αρθρώσεις και μπορεί να βελτιώσει τη γενική φυσική σας κατάσταση.

Στην ψωρίαση, η θεραπεία με Otezla οδηγεί σε ελάττωση των ψωριασικών δερματικών πλακών και άλλων σημείων και συμπτωμάτων της νόσου.

Στη νόσο Behçet, η θεραπεία με Otezla μειώνει τον αριθμό των στοματικών ελκών και μπορεί να σταματήσει εντελώς την εμφάνισή τους. Μπορεί επίσης να μειώσει τον συνακόλουθο πόνο.

Το Otezla έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα ή νόσο Behçet. Αυτό σημαίνει ότι οι επιπτώσεις της νόσου σας στις καθημερινές δραστηριότητες, στις σχέσεις και σε άλλους παράγοντες θα πρέπει να είναι λιγότερες από ότι πριν.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Otezla**

### **Μην πάρετε το Otezla:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην απρεμιλάστη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Otezla.

### **Κατάθλιψη και αυτοκτονικός ιδεασμός**

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Otezla εάν έχετε κατάθλιψη που χειροτερεύει μαζί με τάσεις αυτοκτονίας.

Εσείς ή ο φροντιστής σας πρέπει επίσης να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας για τυχόν αλλαγές στη συμπεριφορά ή τη διάθεση, για συναισθήματα κατάθλιψης και αυτοκτονικό ιδεασμό που μπορεί να έχετε μετά τη λήψη του Otezla.

## **Σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς**

Εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα, η δόση σας θα είναι διαφορετική – βλ. Παράγραφο 3.

## **Εάν είστε ελλιποβαρείς**

Συζητήστε με το γιατρό σας ενώ παίρνετε Otezla, σε περίπτωση που χάσετε βάρος χωρίς να το επιθυμείτε.

## **Προβλήματα στο έντερο**

Εάν παρουσιάσετε σοβαρή διάρροια, ναυτία ή έμετο, θα πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το Otezla δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους, συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 17 ετών και κάτω.

## **Άλλα φάρμακα και Otezla**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φάρμακα που σας έχουν χορηγηθεί χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα. Αυτό οφείλεται στο ότι το Otezla μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης κάποιων άλλων φαρμάκων. Επίσης κάποια άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Otezla.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Otezla εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη – ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη φυματίωση
- φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και καρβαμαζεπίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή της επιληψίας
- βαλσαμόχορτο (St John's Wort) – ένα φυτικό φάρμακο για το ήπιο άγχος και την κατάθλιψη.

## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις του Otezla στην εγκυμοσύνη. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Otezla.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο ανθρώπινο γάλα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Otezla ενώ θηλάζετε.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Otezla δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **Το Otezla περιέχει λακτόζη**

Το Otezla περιέχει λακτόζη (ένας τύπος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Otezla**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## Πόσο να πάρετε

- Όταν αρχίσετε να παίρνετε το Otezla για πρώτη φορά, θα λάβετε μια «συσκευασία για την έναρξη της θεραπείας» που περιέχει όλες τις δόσεις, όπως παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.
- Η «συσκευασία για την έναρξη της θεραπείας» είναι σαφώς επισημασμένη για να εξασφαλιστεί ότι θα πάρετε το σωστό δισκίο τη σωστή στιγμή.
- Η θεραπεία σας θα ξεκινήσει με χαμηλότερη δόση, η οποία θα αυξάνεται σταδιακά τις πρώτες 6 ημέρες της θεραπείας.
- Η «συσκευασία για την έναρξη της θεραπείας» θα περιέχει επίσης αρκετά δισκία για άλλες 8 ημέρες στη συνιστώμενη δόση (ημέρες 7 έως 14).
- Η συνιστώμενη δόση του Otezla είναι 30 mg δύο φορές την ημέρα, μετά την ολοκλήρωση της φάσης τιτλοποίησης - μία δόση των 30 mg το πρωί και μία δόση των 30 mg το βράδυ, με διαφορά περίπου 12 ώρες, με ή χωρίς τροφή.
- Αυτή είναι μια συνολική ημερήσια δόση των 60 mg. Μέχρι το τέλος της ημέρας 6 θα έχετε φθάσει σε αυτή τη συνιστώμενη δόση.
- Μόλις επιτευχθεί η συνιστώμενη δόση, θα παίρνετε μόνο το δισκίο με την περιεκτικότητα των 30 mg στις συνταγογραφηθείσες συσκευασίες σας. Θα χρειαστεί να περάσετε αυτό το στάδιο της σταδιακής αύξησης της δόσης μόνο μία φορά, ακόμα και αν ξαναρχίσετε τη θεραπεία.

Ημέρα	Πρωινή Δόση	Βραδινή Δόση	Συνολική Ημερήσια Δόση
Ημέρα 1	10 mg (ροζ)	<b>Μην πάρετε δόση</b>	10 mg
Ημέρα 2	10 mg (ροζ)	10 mg (ροζ)	20 mg
Ημέρα 3	10 mg (ροζ)	20 mg (καφέ)	30 mg
Ημέρα 4	20 mg (καφέ)	20 mg (καφέ)	40 mg
Ημέρα 5	20 mg (καφέ)	30 mg (μπεζ)	50 mg
Ημέρα 6 και έπειτα	30 mg (μπεζ)	30 mg (μπεζ)	60 mg

## Ατομα με σοβαρά νεφρικά προβλήματα

Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα, η συνιστώμενη δόση του Otezla είναι 30 mg **μία φορά την ημέρα (πρωινή δόση)**. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τον τρόπο αύξησης της δόσης σας όταν αρχίσετε να παίρνετε Otezla για πρώτη φορά.

## Πώς και πότε να πάρετε το Otezla

- Το Otezla προορίζεται για χρήση από του στόματος.
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό.
- Μπορείτε να πάρετε τα δισκία με ή χωρίς τροφή.
- Να παίρνετε το Otezla περίπου την ίδια ώρα καθημερινά, ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ.

Εάν η κατάστασή σας δεν έχει βελτιωθεί μετά από έξι μήνες θεραπείας, θα πρέπει να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

## Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Otezla από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Otezla από την κανονική, απευθυνθείτε σε ένα γιατρό ή επισκεφθείτε ένα νοσοκομείο αμέσως. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Otezla**

- Εάν παραλείψατε μία δόση του Otezla, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν έχει σχεδόν έρθει η ώρα για την επόμενη δόση, απλά μην πάρετε αυτήν που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Otezla**

- Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Otezla μέχρι να σας πει ο γιατρός σας να το σταματήσετε.
- Μην σταματήσετε τη λήψη του Otezla σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – κατάθλιψη και αυτοκτονικός ιδεασμός**

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας για τυχόν αλλαγές στη συμπεριφορά ή τη διάθεση, για συναισθήματα κατάθλιψης, αυτοκτονικό ιδεασμό ή αυτοκτονική συμπεριφορά (Όχι συχνές).

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- διάρροια
- ναυτία
- πονοκέφαλος
- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως κρυολόγημα, καταρροή, λοίμωξη παραρρινίων κόλπων

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)**

- βήχας
- οσφυαλγία
- εμετός
- αίσθημα κούρασης
- πόνος στο στομάχι
- απώλεια όρεξης
- συχνές κενώσεις
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- δυσπεψία ή καούρα
- φλεγμονή και οίδημα των βρόγχων στους πνεύμονες (βρογχίτιδα).
- κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- κατάθλιψη
- ημικρανία
- κεφαλαλγία από τάση



**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- εξάνθημα
- εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)
- απώλεια σωματικού βάρους
- αλλεργική αντίδραση
- αιμορραγία στο έντερο ή το στομάχι
- ιδεασμός ή συμπεριφορά αυτοκτονίας

**Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- βαριά αλλεργική αντίδραση (μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση)

Αν είστε 65 ετών και άνω, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και εμέτου. Εάν τα προβλήματα στο έντερό σας γίνονται σοβαρά, θα πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Otezla**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυνέλη, την καρτέλα ή το χάρτινο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλοίωση ή σημεία φθοράς στη συσκευασία του φαρμάκου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Otezla**

Η δραστική ουσία είναι η απρεμιλάστη.

- Otezla 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg απρεμιλάστης.
- Otezla 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg απρεμιλάστης.
- Otezla 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg απρεμιλάστης.

Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λακτόζη μονοϋδρική, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη και μαγνήσιο στεατικό.

- Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει πολυ(βινυλαλκοόλη), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).
- Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 30 mg περιέχει επίσης κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Otezla και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Otezla 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ένα ροζ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «APR» και στην άλλη την ένδειξη «10».

Το Otezla 20 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ένα καφέ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «APR» και στην άλλη την ένδειξη «20».

Το Otezla 30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ένα μπεζ χρώματος, σε σχήμα διαμαντιού επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «APR» και στην άλλη την ένδειξη «30».

### Μεγέθη συσκευασίας

- Η συσκευασία για την έναρξη της θεραπείας είναι μια αναδιπλούμενη καρτέλα που περιέχει 27 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 4 x 10 mg δισκία, 4 x 20 mg δισκία και 19 x 30 mg δισκία.
- Η τυποποιημένη συσκευασία ενός μήνα περιέχει 56 x 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Η τυποποιημένη συσκευασία τριών μηνών περιέχει 168 x 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**  
s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Lietuva**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**  
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς και επικαιροποιημένες πληροφορίες για αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμες κατόπιν σάρωσης του κωδικού QR στην εξωτερική συσκευασία με ένα έξυπνο τηλέφωνο (smartphone). Οι ίδιες πληροφορίες είναι επίσης διαθέσιμες στον ακόλουθο δικτυακό τόπο: [www.otezla-eu-pil.com](http://www.otezla-eu-pil.com).

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.