

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apremilast/Stada 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Apremilast/Stada 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Apremilast/Stada 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Apremilast/Stada 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 42 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Apremilast/Stada 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 85 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

Apremilast/Stada 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 127 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Apremilast/Stada 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ροζ χρώματος, ωοειδές, αμφίκυρτο (μήκους 8 mm και πλάτους 4 mm).

Apremilast/Stada 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Καφέ χρώματος, ωοειδές, αμφίκυρτο (μήκους 10 mm και πλάτους 5 mm).

Apremilast/Stada 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μπεζ χρώματος, ωοειδές, αμφίκυρτο (μήκους 13 mm και πλάτους 6 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Apremilast/Stada, 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 Apremilast/Stada ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης (Ψωρίαση) 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).

Παιδιατρική ψωρίαση

Το Apremilast/Stada ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Νόσος Behçet

Το Apremilast/Stada 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 Apremilast/Stada θα πρέπει να γίνεται από γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της νόσου Behçet.

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση ή νόσο Behçet

Η συνιστώμενη δόση απρεμιλάστης για ενήλικες ασθενείς είναι 30 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως. Απαιτείται αρχικό σχήμα τιτλοποίησης, όπως παρατίθεται παρακάτω στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης για ενήλικες ασθενείς

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

Παιδιατρικοί ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση απρεμιλάστης για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας βασίζεται στο σωματικό βάρος. Η συνιστώμενη δόση απρεμιλάστης είναι 20 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους από 20 kg έως λιγότερο από 50 kg, και 30 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 50 kg, μετά το αρχικό σχήμα τιτλοποίησης που φαίνεται παρακάτω στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης για παιδιατρικούς ασθενείς

Σωματικό βάρος	Ημέρα 1	Ημέρα 2		Ημέρα 3		Ημέρα 4		Ημέρα 5		Ημέρα 6 και έπειτα	
	ΠΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ	ΠΜ	ΜΜ
20 kg έως λιγότερο από 50 kg *	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg ή περισσότερο	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

* Δεν υπάρχουν δοσολογικές συσκευασίες για το Apremilast/Stada που να επιτρέπουν την τιτλοποίηση και τη διατήρηση της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος από 20 kg έως λιγότερο από 50 kg. Επομένως, δεν είναι δυνατή η θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με βάρος από 20 kg έως λιγότερο από 50 kg με το Apremilast/Stada. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα απρεμιλάστης που προσφέρουν αυτές τις δοσολογικές συσκευασίες.

Όλες οι ενδείξεις (ψωρίαση σε ενήλικες και παιδιά, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσος Behçet)

Δεν απαιτείται επανατιτλοποίηση μετά την αρχική τιτλοποίηση.

Η συνιστώμενη δόση απρεμιλάστης δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να λαμβάνεται με διαφορά περίπου 12 ώρες (πρωί και βράδυ), χωρίς περιορισμούς στη λήψη τροφής.

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.

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση ή νόσο Behçet

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η δόση της απρεμιλάστης θα πρέπει να μειωθεί στα 30 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες 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).

Παιδιατρικοί ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 mL ανά λεπτό εκτιμώμενη από την εξίσωση Cockcroft-Gault), συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η δόση απρεμιλάστης θα πρέπει να μειώνεται σε 30 mg άπαξ ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 50 kg και σε 20 mg άπαξ ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους 20 kg έως λιγότερο από 50 kg. Για την αρχική δόση τιτλοποίησης σε αυτές τις ομάδες, συνιστάται η απρεμιλάστη να τιτλοποιείται χρησιμοποιώντας μόνο το πρωινό σχήμα που παρατίθεται στον πίνακα 2 παραπάνω για την κατάλληλη κατηγορία σωματικού βάρους και να παραλείπονται οι απογευματινές/βραδινές δόσεις.

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 δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που είναι ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 20 kg, ούτε σε άλλες παιδιατρικές ενδείξεις.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Apremilast/Stada είναι για από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, για να αποφευχθεί η καταστροφή στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο, και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία 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, άγχος, μεταβολή διάθεσης 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 συνταγογράφοντα 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 Apremilast/Stada θα πρέπει να μειώνεται στα 30 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 30 mg άπαξ ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους τουλάχιστον 50 kg και σε 20 mg άπαξ ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους 20 kg έως λιγότερο από 50 kg (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Λιποβαρείς ασθενείς

Θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το σωματικό βάρος ασθενών που είναι λιποβαρείς και παιδιατρικών ασθενών που έχουν οριακό έως χαμηλό δείκτη μάζας σώματος 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.

Έκδοχα

- 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.
- Νάτριο: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά συνιστώμενη δόση (30 mg δις ημερησίως), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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, φαινυτοΐνη 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 που αφορούσαν μύες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων μυών σε επίπεδα έκθεσης τριπλάσια της κλινικής έκθεσης και στους θήλειους 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 σε ενήλικες με ΨΑ και 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 ενήλικες με 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 ενήλικες 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 σε ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότητες 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 αμφότερα 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 3. Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών στην ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), την Ψωρίαση και τη νόσο Behçet (BD)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^a
	Συχνές	Βρογχίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα*.
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Μειωμένη όρεξη*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία, κατάθλιψη.
	Όχι συχνές	Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά, άγχος, μεταβολή διάθεσης.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ^{*,α} .
	Συχνές	Ημικρανία*, Κεφαλαλγία από τάση*.
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές	Βήχας
Γαστρεντερικές διαταραχές	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 στη θέση χορήγησης	Συχνές	Κόπωση.
Διερευνήσεις	Όχι συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο.

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

^α 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 συνταγογράφο/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 ενήλικες 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 ενήλικες 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 ≥ 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.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια της απρεμιλάστης αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή 52 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας (μελέτη SPROUT). Το προφίλ ασφάλειας της απρεμιλάστης που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που τεκμηριώθηκε προηγουμένως σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας.

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.

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <https://www.eof.gr>

<https://www.kitrinikarta.gr>

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 τοξικοτήτων. 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 επαγωγίμη 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 είχαν διαγνωστεί με PsA 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 συγχορήγηση 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 ενθεσοπάθεια (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 4. 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 4. Ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR στις μελέτες PALACE 1, PALACE 2 και PALACE 3 και τις συγκεντρωτικές μελέτες την εβδομάδα 16

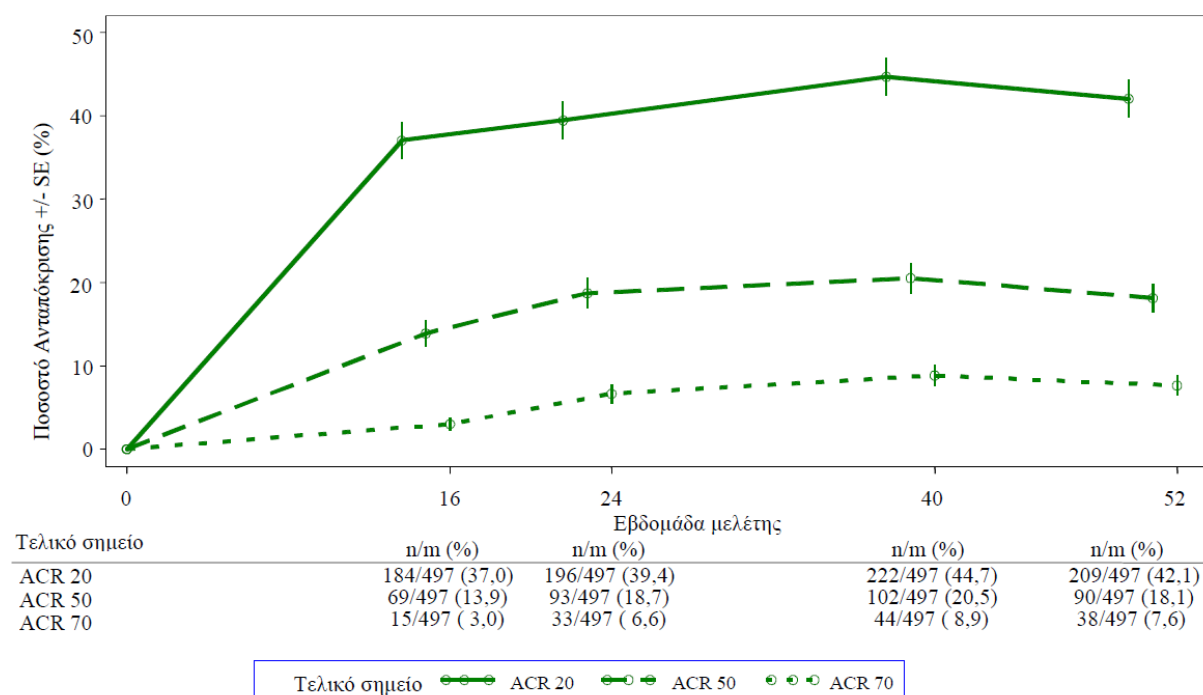
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΕΣ	
	Εικονικό φάρμακο	Απρεμιλάστη 30 mg δισ ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Απρεμιλάστη 30 mg δισ ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Απρεμιλάστη 30 mg δισ ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Απρεμιλάστη 30 mg δισ ημερησίως
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
N ^a	DMARD N = 168	DMARD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

*p ≤ 0,01 για την απρεμιλάστη έναντι εικονικού φαρμάκου.

**p ≤ 0,001 για την απρεμιλάστη έναντι εικονικού φαρμάκου.

^a 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 παρέμεναν 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%) παρέμεναν 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 συνδό 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 σε ενήλικες

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) ≥ 12 , με στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού (static Physician Global Assessment, sPGA) ≥ 3 (μέτρια ή σοβαρή) και οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική 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 αμφοτέρες 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 συστημική και/ή βιολογική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης (συμπεριλαμβανομένων αποτυχιών θεραπείας), με το 37% να έχει λάβει προηγούμενη συμβατική συστημική θεραπεία και το 30% να έχει λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη φωτοθεραπεία, συμβατική συστημική 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 5 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 5. Κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 16 στις μελέτες ESTEEM 1 και ESTEEM 2 (FASa LOCFβ)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*
N	282	562	137	274
PASI^γ 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^δ καθαρού ή σχεδόν καθαρού δέρματος, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Ποσοστιαία μεταβολή στην BSA^ε (%) μέσος όρος± SD	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Μεταβολή στον κνησμό κατά VAS^{στ} (mm), μέσος όρος± SD	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*	Εικονικό φάρμακο	30 mg δις ημερησίως ΑΠΡ*
Μεταβολή στο DLQI ^ζ , μέσος όρος ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Μεταβολή στο SF-36 MCS ^η , μέσος όρος ± SD	-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.

^α FAS = Πλήρης Ομάδα Ανάλυσης (Full Analysis Set)

^β LOCF = Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης (Last Observation Carried Forward)

^γ PASI = Δείκτης Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index)

^δ sPGA = Στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού (Static Physician Global Assessment)

^ε BSA = Περιοχή Επιφάνειας Σώματος (Body Surface Area)

^{στ} VAS = Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analog Scale), 0 = καλύτερη, 100 = χειρότερη

^ζ DLQI = Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index), 0 = καλύτερη, 30 = χειρότερη

^η 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 αμφότερες 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 6. 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
Ποσοστιαία μεταβολή στο PASI από την αρχική τιμή, μέσος όρος (%) ± SD ^α	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
Μεταβολή στο DLQI από την αρχική τιμή, μέσος όρος ± SD ^α	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
Ποσοστό ατόμων με Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού για την Ψωρίαση στο τριχωτό της κεφαλής (ScPGA) 0 ή 1, n/N (%) ^β	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)

^α 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.

^β 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 ΑΙΠ 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, NPSI) 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 (≥ 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 αμφότερες τις μελέτες). Οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν γενικά σε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 έως την εβδομάδα 52 (πίνακας 6).

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 5). Οι βελτιώσεις στο DLQI διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 σε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε απρεμιλάστη την εβδομάδα 32 (πίνακας 6). 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%) παρέμεναν σε θεραπεία την εβδομάδα 260. Για τους ασθενείς που παρέμεναν 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.

Παιδιατρική ψωρίαση

Διεξήχθη μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (SPROUT) σε 245 παιδιατρικούς συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως και 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστημική θεραπεία. Οι συμμετέχοντες που εγγράφηκαν είχαν βαθμολογία sPGA ≥ 3 (μέτρια ή σοβαρή νόσος), προσβολή της περιοχής επιφάνειας σώματος (BSA) $\geq 10\%$ και βαθμολογία του δείκτη έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης (PASI) ≥ 12 , με ψωρίαση ανεπαρκώς ελεγχόμενη με ή ακατάλληλη για τοπική θεραπεία.

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε απρεμιλάστη (n = 163) είτε εικονικό φάρμακο (n = 82) επί 16 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες με βάρος 20 kg έως < 50 kg κατά την έναρξη λάμβαναν απρεμιλάστη 20 mg δις ημερησίως ή εικονικό φάρμακο δις ημερησίως και οι συμμετέχοντες με βάρος ≥ 50 kg κατά την έναρξη λάμβαναν απρεμιλάστη 30 mg δις ημερησίως ή εικονικό φάρμακο δις ημερησίως. Την εβδομάδα 16, η ομάδα εικονικού φαρμάκου άλλαξε σε λήψη απρεμιλάστης (με δόση βάσει του σωματικού βάρους) και η ομάδα απρεμιλάστης παρέμεινε στη λήψη του φαρμάκου (σύμφωνα με την αρχική εκχώρηση δόσης) μέχρι την εβδομάδα 52. Στους συμμετέχοντες επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν χαμηλής ισχύος ή ασθενή τοπικά κορτικοστεροειδή στο πρόσωπο, τις μασχάλες και τη βουβωνική χώρα, καθώς και ενυδατικά προϊόντα για το δέρμα χωρίς φαρμακευτική ουσία μόνο για τις σωματικές βλάβες.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν ανταπόκριση sPGA (οριζόμενη ως βαθμολογία πλήρους εξαφάνισης [0] ή ελάχιστης νόσου [1] με μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών από την έναρξη) την εβδομάδα 16. Το κύριο δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν ανταπόκριση PASI-75 (μείωση τουλάχιστον 75% στη βαθμολογία PASI από την έναρξη) την εβδομάδα 16. Άλλα τελικά σημεία την εβδομάδα 16 περιελάμβαναν το ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν ανταπόκριση PASI-50 (μείωση τουλάχιστον 50% στη βαθμολογία PASI από την έναρξη), ανταπόκριση PASI-90 (μείωση τουλάχιστον 90% στη βαθμολογία PASI από την έναρξη) και ανταπόκριση στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής των Παιδιών (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) (συνολική βαθμολογία CDLQI 0 ή 1), ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στην προσβεβλημένη BSA, μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία PASI και μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία CDLQI.

Η ηλικία των εγγεγραμμένων συμμετεχόντων κυμαινόταν από 6 έως 17 ετών, με διάμεση ηλικία τα 13 έτη. Το 41,2% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 6 έως 11 ετών και το 58,8% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 12 έως 17 ετών. Η μέση προσβολή της BSA κατά την έναρξη ήταν 31,5% (διάμεσος 26,0%), η μέση βαθμολογία PASI κατά την έναρξη ήταν 19,8 (διάμεσος 17,2) και τα ποσοστά των συμμετεχόντων με βαθμολογία sPGA 3 (μέτρια) και 4 (σοβαρή) κατά την έναρξη ήταν 75,5% και 24,5%, αντίστοιχα. Από τους εγγεγραμμένους συμμετέχοντες, το 82,9% δεν είχε λάβει προηγούμενη συμβατική συστημική θεραπεία, το 82,4% δεν είχε λάβει προηγούμενη φωτοθεραπεία και το 94,3% δεν είχε λάβει ποτέ θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 16 παρουσιάζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 16 σε παιδιατρικούς συμμετέχοντες με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας (πληθυσμός ITT)

	SPROUT	
Τελικό σημείο ^a	Εικονικό φάρμακο	Απρεμιλάστη

Αριθμός τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων	N = 82	N = 163
Ανταπόκριση sPGA ^β	11.5 %	33.1 %
Ανταπόκριση PASI-75 ^β	16.1 %	45.4 %
Ανταπόκριση PASI-50 ^β	32.1 %	70.5 %
Ανταπόκριση PASI-90 ^β	4.9 %	25.2 %
Ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στην προσβεβλημένη BSA ^γ	-21.82 ± 5.104	-56.59 ± 3.558
Μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία CDLQI ^{γ, δ}	-3.2 ± 0.45	-5.1 ± 0.31
Αριθμός συμμετεχόντων με βαθμολογία CDLQI ≥ 2 κατά την έναρξη	N = 76	N = 148
Ανταπόκριση CDLQI ^β	31.3 %	35.4 %

BSA = Περιοχή Επιφάνειας Σώματος, CDLQI = Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής των Παιδιών, ITT = πρόθεση για θεραπεία, PASI = Δείκτης Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης, sPGA = Στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού,

^α Απρεμιλάστη 20 ή 30 mg δις ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 16, p-τιμή < 0,0001 για ανταπόκριση sPGA και ανταπόκριση PASI-75, ονομαστική p-τιμή < 0,01 για όλα τα άλλα τελικά σημεία εκτός από την ανταπόκριση CDLQI (ονομαστική p-τιμή 0,5616)

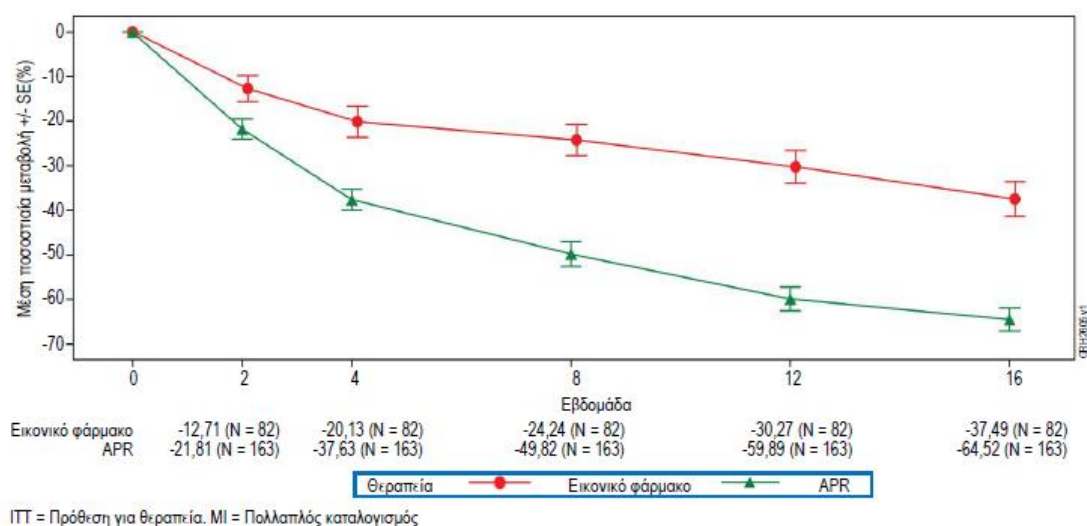
^β Ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν την ανταπόκριση

^γ Μέσος όρος ελάχιστων τετραγώνων +/- τυπικό σφάλμα

^δ 0 = καλύτερη βαθμολογία, 30 = χειρότερη βαθμολογία

Η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία PASI σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με απρεμιλάστη και με εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης παρουσιάζεται στο σχήμα 2.

Σχήμα 2. Ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία PASI έως την εβδομάδα 16 (πληθυσμός ITT, MI)



Μεταξύ των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά στην απρεμιλάστη, η ανταπόκριση sPGA, η ανταπόκριση PASI-75 και τα άλλα τελικά σημεία που επετεύχθησαν την εβδομάδα 16 διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 52.

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 Behcet (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 8. Κλινική ανταπόκριση στοματικών ελκών την εβδομάδα στη μελέτη RELIEF (πληθυσμός ITT)

Τελικό σημείο ^a	Εικονικό φάρμακο N = 103	Απρεμιλάστη 30 mg, BID N = 104
AUC ^b για τον αριθμό των στοματικών ελκών από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 (MI)	Μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων 222,14	Μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων 129,54
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης αναφορικά με τον πόνο των στοματικών ελκών όπως μετράται με το VAS ^c την εβδομάδα 12 (MMRM)	Μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων -18,7	Μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων -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	8,1 εβδομάδες	2,1 εβδομάδες

Τελικό σημείο ^α	Εικονικό φάρμακο N = 103	Απρεμιλάστη 30 mg, BID N = 104
τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης θεραπείας		
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 ^δ 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.

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

^β AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη.

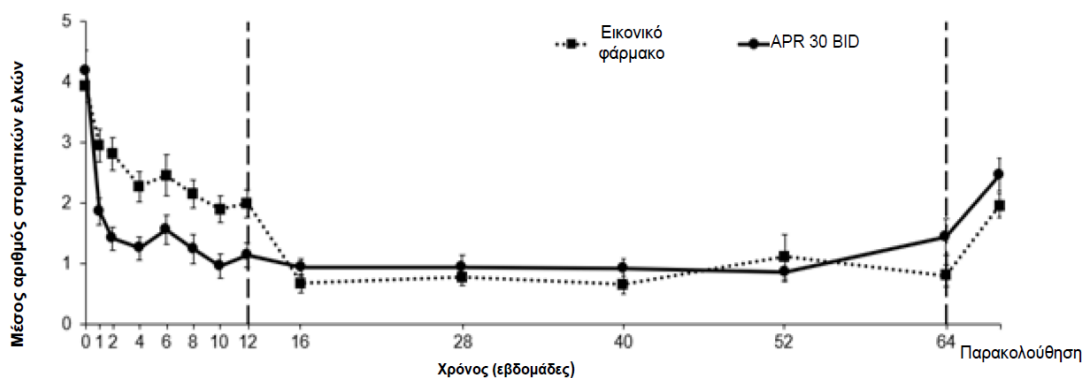
^γ VAS = οπτική αναλογική κλίμακα: 0 = κανένας πόνος; 100 = ο χειρότερος δυνατός πόνος.

^δ 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 3 και 4).

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 3. 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)

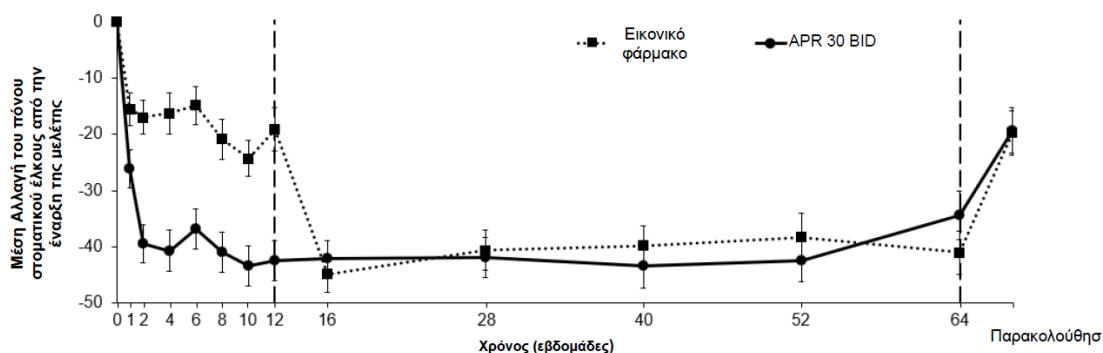
ITT = πρόθεση για θεραπεία; DAO = δεδομένα όπως παρατηρήθηκαν. APR 30 BID = απρεμιλάστη 30 mg δύο φορές ημερησίως.

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

Βελτιώσεις στη συνολική δραστηριότητα της νόσου Behcet

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.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την απρεμιλάστη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με νόσο Behcet και ψωριασική αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

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 αμφοτέρους τις οδούς δια μεσολαβήσεως CYP και μη CYP ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων οξειδωσης, 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-απομεθυλωμένης 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 πολυπεπτίδια 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.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της απρεμιλάστης αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή σε συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας στο συνιστώμενο παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 5.1). Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι η έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC και C_{max}) της απρεμιλάστης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν το παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα (20 mg ή 30 mg δις ημερησίως, με βάση το σωματικό βάρος) ήταν παρόμοια με την έκθεση σταθερής κατάστασης σε ενήλικες ασθενείς στη δόση των 30 mg δις ημερησίως.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της απρεμιλάστης μεταξύ ενήλικων 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.

Σε 8 ενήλικα 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. Η δόση της απρεμιλάστης πρέπει να μειώνεται σε 30 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 30 mL/min/1,73 m² ή CLcr < 30 mL/min). Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε 30 mg άπαξ ημερησίως για παιδιά βάρους τουλάχιστον 50 kg και σε 20 mg άπαξ ημερησίως για παιδιά βάρους 20 kg έως λιγότερο από 50 kg (βλ. παράγραφο 4.2).

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 υπερινιακού 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 δόσοεξαρτώμενη 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 θήλεις 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 ≥ 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 μυός 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 κονιοποιημένη
Λακτόζη μονοϋδρική
Ανθρακικό ασβέστιο
Προξελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Κροσποδιβόνη
Στεατικό φουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Apremilast/Stada 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Υπρομελλόζη (E 464)
Μακρογόλη (E 1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Apremilast/Stada 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Υπρομελλόζη (E 464)
Μακρογόλη (E 1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Apremilast/Stada 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Υπρομελλόζη (E 464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Μακρογόλη (E 1521)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Apremilast/Stada 30 mg είναι διαθέσιμο σε κυψέλες από PVC/Alu foil που περιέχουν 56 ή 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή κυψέλες από PVC/Alu foil μονάδας δόσης που περιέχουν 56 x 1 ή 168 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Το Apremilast/Stada 10 mg, 20 mg και 30 mg είναι διαθέσιμο σε κυψέλες από PVC/Alu foil που περιέχουν 27 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) ή PVC/Alu foil μονάδας δόσης που περιέχουν 27 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 127897/05-11-2024 (30 MG),
127896/05-11-2024 (10MG+20MG+30MG)

Κύπρος: 024157 (30 MG)
024158 (10MG+20MG+30MG)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ελλάδα: 05/11/2024

Κύπρος: 07/01/2025

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Ελλάδα:

Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα: 03/03/2026

Κύπρος: 03/03/2026