

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 10 mg comprimate filmate
Otezla 20 mg comprimate filmate
Otezla 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Otezla 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține apremilast 10 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 57 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Otezla 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține apremilast 20 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 114 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Otezla 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține apremilast 30 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 171 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Otezla 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de 10 mg, roz, având formă romboidală și lungimea de 8 mm, cu „APR” marcat pe o parte și „10” pe partea opusă.

Otezla 20 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de 20 mg, maro, având formă romboidală și lungimea de 10 mm, cu „APR” marcat pe o parte și „20” pe partea opusă.

Otezla 30 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de 30 mg, bej, având formă romboidală și lungimea de 12 mm, cu „APR” marcat pe o parte și „30” pe partea opusă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrită psoriazică

Otezla, administrat ca monoterapie sau în asociere cu Medicamente Antireumatice Modificatoare ale Bolii (MARMB), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB (vezi pct. 5.1).

Psoriazis

Otezla este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci (PSOR) cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA).

Psoriazisul la copii și adolescenți

Otezla este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și având o greutate de cel puțin 20 kg, care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Boala Behçet

Otezla este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu ulceratii bucale asociate cu boala Behçet (BB), care sunt candidați pentru terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Otezla trebuie inițiat de către specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul psoriazisului, al artritei psoriazice sau al bolii Behçet.

Doze

Pacienți adulți cu artrită psoriazică, psoriazis sau boala Behçet

Doza recomandată de apremilast pentru pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, așa cum se arată mai jos, în tabelul 1.

Tabelul 1. Programul de creștere treptată a dozei la pacienții adulți

Ziua 1	Ziua 2		Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5		Ziua 6 și după aceea	
Dimineata	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara	Dimineata	Seara
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever

Doza de apremilast recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci moderat până la sever este în funcție de greutatea corporală. Doza de apremilast recomandată este de 20 mg administrată oral de două ori pe zi pentru copii și adolescenți care cântăresc între 20 kg și mai puțin de 50 kg și de 30 mg administrată oral de două ori pe zi pentru copii și adolescenții care cântăresc cel puțin 50 kg, urmând programul inițial de creștere treptată a dozei prezentat mai jos, în tabelul 2.

Tabelul 2. Programul de creștere treptată a dozei la copii și adolescenți

Greutate corporală	Ziua 1	Ziua 2		Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5		Ziua 6 și după aceea	
	Dimineața	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
Între 20 kg și mai puțin de 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 sau peste	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Toate indicațiile (psoriazis la adulți și copii și adolescenți, artrită psoriazică, boala Behçet)

După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia.

Doza de apremilast recomandată administrată de două ori pe zi trebuie luată la interval de aproximativ 12 ore (dimineața și seara), fără restricții alimentare.

Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

În timpul studiilor-pivot, cea mai semnificativă îmbunătățire a fost observată în primele 24 săptămâni de tratament pentru APs și PSOR și în primele 12 săptămâni de tratament pentru BB. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după această perioadă, tratamentul trebuie reevaluat. Răspunsul pacientului la tratament trebuie evaluat în mod regulat.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienți adulți cu artrită psoriazică, psoriazis sau boala Behçet

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară și moderată. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml pe minut, estimat utilizând ecuația Cockcroft-Gault). Pentru creșterea treptată, inițială a dozei la această grupă, se recomandă creșterea treptată a dozei de apremilast utilizând numai programul de dimineață prezentat în tabelul 1 și ca dozele de seară să fie omise (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți cu psoriazis moderat până la sever

Nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă ajustarea dozei la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml pe minut, estimat utilizând ecuația Cockcroft-Gault). Doza de apremilast trebuie redusă la 30 mg o dată pe zi la copii și adolescenți care cântăresc cel puțin 50 kg și la 20 mg o dată pe zi la copii și adolescenți care cântăresc între 20 kg și mai puțin de 50 kg. Pentru creșterea treptată, inițială a dozei la aceste grupuri, se recomandă creșterea treptată a dozei de apremilast utilizând numai programul de dimineață prezentat în tabelul 2 de mai sus pentru categoria de greutate corporală corespunzătoare și ca dozele de seară să fie omise.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea apremilast nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sau în alte indicații pediatrice. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Otezla se administrează pe cale orală. Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi și pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diaree, greață și vărsături

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de diaree, greață și vărsături severe, asociate cu utilizarea apremilastului. Majoritatea reacțiilor au apărut în primele câteva săptămâni de tratament. În anumite cazuri, pacienții au fost internați în spital. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste pot prezenta un risc mai mare de complicații. În cazul în care pacienții prezintă diaree, greață sau vărsături severe, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu apremilast.

Tulburări psihice

Apremilast este asociat cu un risc crescut de tulburări psihice, cum ar fi insomnia și depresia. Au fost observate cazuri de ideeție și comportament suicidar, inclusiv suicid, la pacienții cu sau fără antecedente de depresie (vezi pct. 4.8). Riscurile și beneficiile inițierii sau continuării tratamentului cu apremilast trebuie evaluate cu atenție în cazul în care pacienții raportează simptome psihice anterioare sau existente sau în cazul în care se intenționează administrarea unui tratament concomitent cu alte medicamente care pot provoca evenimente psihice. Pacienții și însoțitorii trebuie instruiți să anunțe medicul cu privire la orice modificări de comportament sau de stare de spirit și la apariția ideeției suicidare. În cazul în care pacienții manifestă simptome psihice noi sau agravarea acestora, ideeție de suicid sau tentativă de suicid, se recomandă întreruperea tratamentului cu apremilast.

Insuficiență renală severă

Doza de Otezla trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții adulți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență renală severă, doza trebuie redusă la 30 mg o dată pe zi la copii și adolescenți care cântăresc cel puțin 50 kg și la 20 mg o dată pe zi la copii și adolescenți care cântăresc între 20 kg și mai puțin de 50 kg (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți subponderali

Pacienților care sunt subponderali și copiilor și adolescenților care au un indice de masă corporală limită până la scăzut la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate. În cazul unei scăderi în greutate inexplicabile și semnificative din punct de vedere clinic, acești pacienți trebuie evaluați de către un medic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Conținut de lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic al citocromului P450 3A4 (CYP3A4), a dus la reducerea expunerii sistemice a apremilastului, ceea ce poate avea ca rezultat pierderea eficacității apremilastului. Prin urmare, utilizarea de inducitori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare) împreună cu apremilast nu este recomandată. Administrarea concomitentă a apremilastului cu doze multiple de rifampicină a dus la o scădere a ariei de sub curba variației în timp a concentrației (ASC) și a concentrației maxime în ser (C_{max}) a apremilastului cu aproximativ 72% și, respectiv, 43%. Expunerea apremilastului scade atunci când acesta este administrat concomitent cu inducitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină) și poate avea ca rezultat un răspuns clinic redus.

În cadrul studiilor clinice, apremilastul a fost administrat concomitent cu terapia topică (inclusiv corticosteroizi, șampon pe bază de gudron de cărbune și preparate pentru scalp cu acid salicilic) și cu fototerapia UVB.

Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între ketoconazol și apremilast. Apremilast poate fi administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între apremilast și metotrexat la pacienții cu artrită psoriazică. Apremilast poate fi administrat concomitent cu metotrexat.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică între apremilast și contraceptivele orale care conțin etinilestradiol și norgestimat. Apremilast poate fi administrat concomitent cu contraceptive orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Sarcina trebuie să fie exclusă înainte de a se putea iniția tratamentul. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă, în scopul prevenirii sarcinii pe durata tratamentului.

Sarcina

Datele cu privire la utilizarea apremilastului la femeile gravide sunt limitate.

Apremilast este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Efectele apremilastului asupra sarcinii au inclus letalitate embrio-fetală, la șoareci și maimuțe, și greutate fetală scăzută și osificare întârziată la șoareci, la doze mai mari decât cea mai mare doză recomandată în prezent pentru oameni. Aceste efecte nu au fost observate atunci când expunerea la animale a fost egală cu de 1,3 ori expunerea clinică (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Apremilast a fost detectat în laptele femelelor de șoarece care alăptau (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă apremilast sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat; prin urmare, apremilast nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la oameni. În cadrul studiilor la animale efectuate la șoareci, nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității la masculi la valori ale expunerii egale cu de 3 ori expunerea clinică, iar la femele la valori ale expunerii egale cu de 1 ori expunerea clinică. Pentru date preclinice privind fertilitatea, vezi pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Apremilast nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu apremilast la adulții cu APs și PSOR sunt tulburările gastro-intestinale (GI), inclusiv diareea (15,7%) și greața (13,9%). Celelalte reacții adverse raportate cel mai frecvent includ infecții ale tractului respirator superior (8,4%), cefalee (7,9%) și cefalee de tensiune (7,2%) și sunt în cea mai mare parte ușoare sau moderate ca severitate.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate cu apremilast la adulții cu BB sunt diareea (41,3%), greața (19,2%), cefaleea (14,4%), infecțiile tractului respirator superior (11,5%), durerea în partea superioară a abdomenului (8,7%), vărsăturile (8,7%) și durerea de spate (7,7%), fiind în mare parte de severitate ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse gastro-intestinale au apărut în general în primele 2 săptămâni de tratament și de obicei s-au remis în decurs de 4 săptămâni.

Reacțiile de hipersensibilitate sunt observate mai puțin frecvent (vezi pct. 4.3).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții adulți tratați cu apremilast sunt prezentate mai jos pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența tuturor reacțiilor adverse. În cadrul fiecărei grupe ASO și de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse la medicament au fost stabilite pe baza datelor provenite din programul de dezvoltare clinică a apremilastului și din experiența dobândită cu pacienții adulți după punerea pe piață.

Frecvențele reacțiilor adverse la medicament sunt cele raportate în grupurile cu apremilast ale celor patru studii de Fază III privind artrita psoriazică activă (n = 1 945) sau ale celor două studii de Fază III privind psoriazisul (n = 1 184) și în studiul de fază III privind BB (n = 207). Cea mai mare frecvență provenită din oricare grup de date este prezentată în tabelul 3.

Frecvențele sunt definite drept: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3. Rezumatul reacțiilor adverse în artrita psoriazică (APs, psoriazis (PSOR) și boala Behçet (BB)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a tractului respirator superior ^a
	Frecvente	Bronșită
		Rinofaringită*

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar*
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
		Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Ideație și comportament suicidar
	Foarte frecvente	Cefalee*, ^a
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă*
		Cefalee de tensiune *
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree*
		Greață*
	Frecvente	Vărsături*
		Dispepsie
		Scaune frecvente
		Durere în partea superioară a abdomenului*
		Boală de reflux gastroesofagian
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată
		Urticarie
	Cu frecvență necunoscută	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere de spate*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Scădere ponderală

*Cel puțin una dintre aceste reacții adverse a fost raportată ca fiind gravă

^a Cu frecvență raportată ca frecvente în APs și PSOR

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări psihice

În studiile clinice și experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de ideație și comportament suicidar, iar cazuri de sinucidere au fost raportate după punerea pe piață. Pacienții și însoțitorii trebuie instruiți să anunțe medicul cu privire la orice ideație suicidară (vezi pct 4.4).

Scăderea greutății corporale

Greutatea pacienților a fost măsurată cu regularitate în cadrul studiilor clinice. Scăderea în greutate medie observată la pacienții adulți cu APs și PSOR tratați timp de până la 52 săptămâni cu apremilast a fost de 1,99 kg. În total, o scădere în greutate de 5-10% a fost observată la 14,3% din pacienții cărora li se administra apremilast, iar o scădere în greutate mai mare de 10% a fost observată la 5,7% din pacienții cărora li se administra apremilast. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat consecințe clinice evidente ale scăderii în greutate. În total, 0,1% din pacienții tratați cu apremilast au întrerupt tratamentul din cauza reacției adverse de scădere în greutate. Scăderea medie în greutate observată la pacienții adulți cu BB tratați cu apremilast timp de 52 de săptămâni a fost de 0,52 kg. Un total de 11,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat apremilast au observat scădere în greutate între 5-10%, în timp ce 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat apremilast au observat o scădere în greutate mai mare de 10%. Niciunul dintre acești pacienți nu a suferit consecințe clinice clare în urma scăderii

în greutate. Niciunul dintre pacienți nu a oprit participarea la studiu din cauza reacției adverse de scădere în greutate.

A se vedea atenționarea suplimentară de la pct. 4.4 pentru pacienții care sunt subponderali la începutul tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Din experiența după punerea pe piață, pacienții vârstnici, cu vârstă ≥ 65 ani, pot prezenta un risc mai mare de apariție a complicațiilor diaree, greață sau vărsături severe (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Siguranța apremilastului nu a fost evaluată la pacienții cu APs, PSOR sau BB și insuficiență hepatică.

Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice privind APs, PSOR sau BB, profilul de siguranță observat la pacienții cu insuficiență renală ușoară a fost comparabil cu cel observat la pacienții cu funcție renală normală. În cadrul studiilor clinice, siguranța apremilastului nu a fost evaluată la pacienții cu APs, PSOR sau BB și insuficiență renală moderată sau severă.

Copii și adolescenți

Siguranța apremilastului a fost evaluată într-un studiu clinic de 52 de săptămâni la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu psoriazis în plăci moderat până la sever (studiul SPROUT). Profilul de siguranță al apremilastului observat în timpul studiului a fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit anterior la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Apremilast a fost studiat la subiecți sănătoși la o doză zilnică totală maximă de 100 mg (administrată ca 50 mg de două ori pe zi) timp de 4,5 zile, fără dovezi de toxicități care să impună limitarea dozei. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru a depista eventualele semne sau simptome de efecte adverse și să se instituie tratament simptomatic. În caz de supradozaj, se recomandă îngrijirea simptomatică și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA32

Mecanism de acțiune

Apremilast, un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală, acționează la nivel intracelular pentru a modula o rețea de mediatori proinflamatori și antiinflamatori. PDE4 este o PDE specifică adenosin monofosfatului ciclic (cAMP) și PDE dominantă în celulele inflamatorii. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii. AMP ciclic modulează, de asemenea, valorile de citokine antiinflamatorii, cum ar fi

IL-10. Implicarea acestor mediatori proinflamatori și antiinflamatori în artrita psoriazică și psoriazis este dovedită.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu artrită psoriazică, apremilast a modulat semnificativ, dar nu a inhibat complet, valorile de proteine plasmatică ale IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 și TNF- α . După 40 săptămâni de tratament cu apremilast, s-a observat o scădere a valorilor de proteine plasmatică ale IL-17 și IL-23 și o creștere a IL-10. În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, apremilast a redus îngroșarea epidermică la nivelul pielii lezionale, infiltrarea de celule inflamatorii și exprimarea genelor proinflamatorii, inclusiv a celor pentru sinteza indusă cu ajutorul oxidului nitric (SION), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 și IL-8. În studiile clinice la pacienții cu boala Behçet tratați cu apremilast a existat o asociere pozitivă semnificativă între modificarea concentrației plasmatică a TNF-alfa și eficacitatea clinică, măsurată prin numărul de ulceratii bucale.

Apremilast administrat în doze de până la 50 mg de două ori pe zi nu a prelungit intervalul QT la subiecții sănătoși.

Eficacitate și siguranță clinică

Artrită psoriazică

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate în 3 studii multicentrice, randomizate, dublu-orb și placebo controlate (studiile PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3), cu un design similar, care au fost efectuate la pacienți adulți cu APs activă (≥ 3 articulații umflate și ≥ 3 articulații sensibile) în pofida tratamentului anterior cu MARMB cu molecule mici sau biologice. În total, 1 493 de pacienți au fost randomizați și s-a administrat placebo, apremilast 20 mg sau apremilast 30 mg, pe cale orală de două ori pe zi.

Pacienții din aceste studii fuseseră diagnosticați cu APs cu cel puțin 6 luni în urmă. În cadrul studiului PALACE 3, a fost necesară pentru includere prezența unei leziuni psoriazice cutanate (cel puțin 2 cm în diametru). Apremilast a fost utilizat ca monoterapie (34,8%) sau în asociere cu doze stabile de MARMB cu molecule mici (65,2%). Pacienților li s-a administrat apremilast în asociere cu una sau mai multe dintre următoarele: metotrexat (MTX, ≤ 25 mg/săptămână, 54,5%), sulfasalazină (SSZ, ≤ 2 g/zi, 9,0%) și leflunomidă (LEF; ≤ 20 mg/zi, 7,4%). Tratamentul concomitent cu MARMB biologice, inclusiv blocanți TNF, nu a fost permis. În cele 3 studii au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv poliartrită simetrică (62,0%), oligoartrită asimetrică (26,9%), artrită a articulației interfalangiene distale (IFD) (6,2%), artrită mutilans (2,7%) și spondilită predominantă (2,1%). Pacienții cu entezopatie preexistentă (63%) sau dactilită preexistentă (42%) au fost înrolați. În total, 76,4% din pacienți fuseseră tratați anterior numai cu MARMB cu molecule mici și 22,4% din pacienți fuseseră tratați cu MARMB biologice, fiind incluși aici și cei 7,8% care prezentaseră eșec terapeutic în cazul MARMB biologic administrat anterior. Durata mediană a APs era de 5 ani.

Pe baza designului studiului, pacienții al căror număr de articulații sensibile și umflate nu s-a îmbunătățit cu cel puțin 20% erau considerați nerespondenți în săptămâna 16. Pacienții cu placebo care erau considerați nerespondenți erau randomizați din nou în raport de 1:1 și în regim orb la apremilast 20 mg de două ori pe zi sau 30 mg de două ori pe zi. În săptămâna 24, toți pacienții la care s-a administrat placebo rămași erau schimbați la apremilast 20 sau 30 mg de două ori pe zi. După 52 săptămâni de tratament, pacienții au putut continua administrarea de apremilast 20 mg sau 30 mg în regim deschis în cadrul extensiei pe termen lung a studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, pentru o durată totală a tratamentului de până la 5 ani (260 săptămâni).

Criteriul de evaluare primar a fost procentajul de pacienți care obțineau un răspuns ACR 20 (American College of Rheumatology - Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 16.

Tratamentul cu apremilast a dus la îmbunătățiri semnificative ale semnelor și simptomelor de APs, așa cum au fost evaluate prin criteriile de răspuns ACR 20, comparativ cu placebo, în săptămâna 16. Proporția de pacienți cu răspunsuri ACR 20/50/70 (din cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și

PALACE 3, precum și datele grupate pentru studiile PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3) pentru apremilast 30 mg de două ori pe zi în săptămâna 16 sunt prezentate în tabelul 4. Răspunsurile ACR 20/50/70 s-au menținut în săptămâna 24.

În rândul pacienților care au fost randomizați inițial la tratamentul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi, ratele de răspuns ACR 20/50/70 s-au menținut până în săptămâna 52 în cadrul studiilor grupate PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 (figura 1).

Tabelul 4. Proporția de pacienți cu răspunsuri ACR în săptămâna 16 în cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 și al studiilor grupate

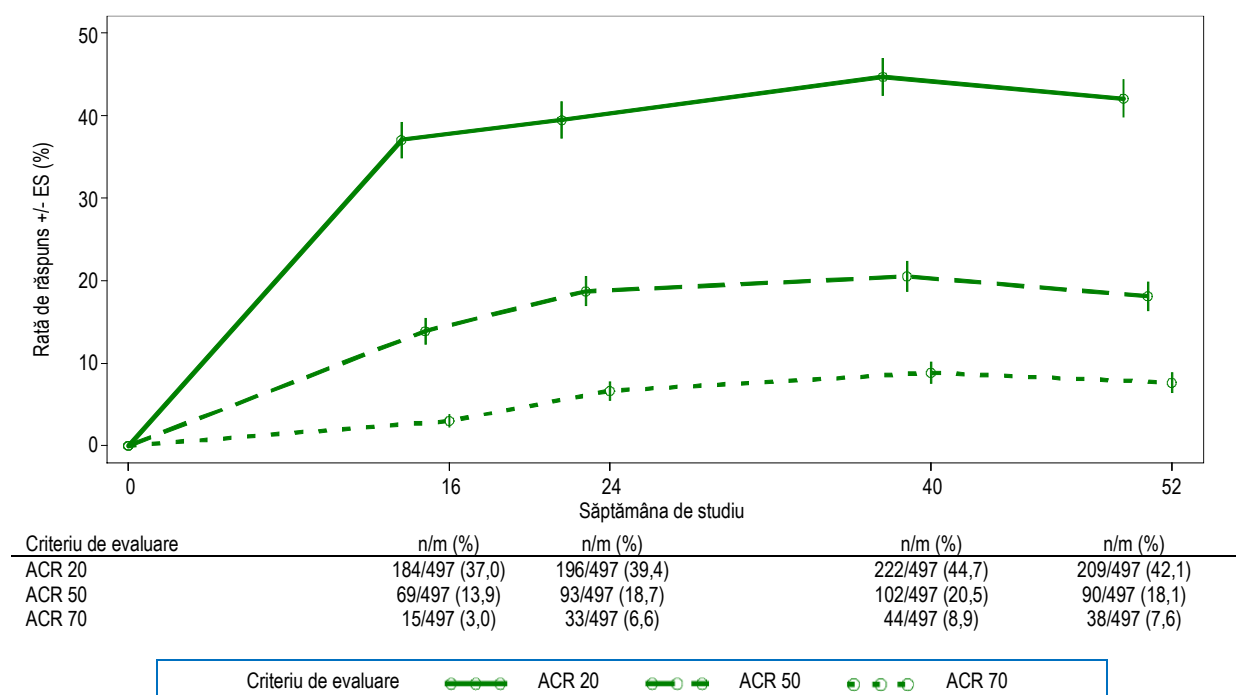
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		GRUPATE	
N ^a	Placebo +/- MARMB N = 168	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 168	Placebo +/- MARMB N = 159	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 162	Placebo +/- MARMB N = 169	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 167	Placebo +/- MARMB N = 496	Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB N = 497
ACR 20 ^a								
Săptămâna 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Săptămâna 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Săptămâna 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 pentru apremilast comparativ cu placebo.

**p ≤ 0,001 pentru apremilast comparativ cu placebo.

^a N este numărul de pacienți randomizați și tratați.

Figura 1. Proporția de respondenți ACR 20/50/70 până în săptămâna 52 în cadrul analizei grupate a studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 (ANR*)



*ANR: Atribuire nerespondenți. Subiecții care au întrerupt participarea prematur, înainte de momentul de timp dat, și subiecții care nu aveau suficiente date pentru o determinare categorică a stării de răspuns la momentul de timp dat sunt contorizați drept nerespondenți.

Dintre cei 497 de pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 375 (75%) pacienți urmau în continuare acest tratament în săptămâna 52. La acești pacienți, răspunsurile ACR 20/50/70 în săptămâna 52 au fost de 57%, 25% și, respectiv, 11%. Dintre cei 497 de pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 375 (75%) pacienți au intrat în studiile de extensie pe termen lung, și dintre aceștia, 221 de pacienți (59%) urmau în continuare acest tratament în săptămâna 260. Răspunsurile ACR s-au menținut în cadrul studiilor de extensie în regim deschis pe termen lung pe o perioadă de până la 5 ani.

Răspunsurile observate în grupul tratat cu apremilast au fost similare la pacienții cărora li s-au administrat și cărora nu li s-au administrat MARMB concomitente, inclusiv MTX. Pacienții tratați anterior cu MARMB sau medicamente biologice, cărora li s-a administrat apremilast, au obținut un răspuns ACR 20 mai mare în săptămâna 16 decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

S-au observat răspunsuri ACR similare la pacienții cu diferite subtipuri de APs, inclusiv IFD. Numărul de pacienți cu subtipurile de artrită mutilans și spondilită predominantă a fost prea mic pentru a permite o evaluare semnificativă.

În cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, îmbunătățirile itemului pentru proteina C reactivă (PCR) al Scalei privind Activitatea Bolii (*Disease Activity Scale* = DAS) 28 și ale proporției de pacienți care au atins criteriile modificate de răspuns al artritei psoriazice active (PsARC) au fost mai mari în cadrul grupului cu apremilast, comparativ cu placebo, în săptămâna 16 (valoare p nominală: $p \leq 0,0004$, respectiv valoare $p \leq 0,0017$). Aceste îmbunătățiri s-au menținut în săptămâna 24. În rândul pacienților care au continuat tratamentul cu apremilast la care au fost randomizați la începutul studiului, scorul DAS28 (CRP) și răspunsul conform PsARC s-au menținut până în săptămâna 52.

În săptămânile 16 și 24, s-au observat îmbunătățiri ale parametrilor activității periferice caracteristice artritei psoriazice (de exemplu numărul de articulații umflate, numărul de articulații dureroase/sensibile, dactilită și entezită) și ale manifestărilor cutanate ale psoriazisului la pacienții

tratați cu apremilast. În rândul pacienților care au continuat tratamentul cu apremilast la care au fost randomizați la începutul studiului, aceste îmbunătățiri s-au menținut până în săptămâna 52.

Răspunsurile clinice s-au menținut în aceiași parametri ai activității periferice, precum și în ceea ce privește manifestările cutanate ale psoriazisului în studiile de extensie în regim deschis, pentru o durată de tratament de până la 5 ani.

Funcționarea fizică și calitatea vieții legată de sănătate

Pacienții tratați cu apremilast au manifestat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a funcționării fizice, așa cum este evaluată prin modificarea față de intrarea în studiu a indexului de dizabilitate al chestionarului de evaluare a stării de sănătate (HAQ-DI), comparativ cu placebo, în săptămâna 16 din studiile PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 și din studiile grupate. Îmbunătățirea scorurilor HAQ-DI s-a menținut în săptămâna 24.

În rândul pacienților care au fost randomizați inițial la tratamentul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi, modificarea în săptămâna 52 față de intrarea în studiu a scorurilor HAQ-DI a fost de -0,333 în grupul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi, în cadrul unei analize grupate a fazei în regim deschis a studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3.

În cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3, s-au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții legate de sănătate, așa cum a fost măsurată pe baza modificărilor față de intrarea în studiu ale domeniului de funcționare fizică (FF) din Sondajul asupra stării de sănătate, forma prescurtată - versiunea 2 (SF-36v2), și ale scorurilor Evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică - Oboseală (FACIT - oboseală) la pacienții tratați cu apremilast, comparativ cu placebo, în săptămânile 16 și 24. În rândul pacienților care au continuat tratamentul cu apremilast la care au fost randomizați inițial la începutul studiului, îmbunătățirea funcționării fizice și a scorului FACIT - oboseală s-a menținut până în săptămâna 52.

Funcția fizică îmbunătățită conform evaluării prin scorurile instrumentului HAQ-DI și domeniului SF36v2PF, precum și scorurile instrumentului FACIT – oboseală s-au menținut în studiile de extensie în regim deschis, pentru o durată de tratament de până la 5 ani.

Psoriazisul la adulți

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate în două studii multicentrice, randomizate, dublu orb și placebo controlate (studiile ESTEEM 1 și ESTEEM 2), în care au fost înrolați, în total, 1 257 de pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care prezentau o afectare a suprafeței corporale (SC) $\geq 10\%$, un scor al Ariei psoriazisului și indexului de severitate (PASI) ≥ 12 , un scor static al Evaluării globale efectuate de medic (sPGA) ≥ 3 (moderat sau sever) și care erau eligibili pentru fototerapie sau terapie sistemică.

Aceste studii au avut un design similar până în săptămâna 32. În ambele studii, pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1 la apremilast 30 mg de două ori pe zi sau placebo, timp de 16 săptămâni (faza placebo controlată), iar începând cu săptămânile 16-32, tuturor pacienților li s-a administrat apremilast 30 mg de două ori pe zi (faza de întreținere). În timpul fazei randomizate de retragere a tratamentului (săptămânile 32-52), pacienții randomizați inițial la apremilast care au obținut o scădere de cel puțin 75% a scorului lor PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) sau o scădere de 50% a scorului lor PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) au fost randomizați din nou în săptămâna 32 la placebo sau apremilast 30 mg de două ori pe zi. Pacienții care au fost randomizați din nou la placebo și și-au pierdut răspunsul PASI-75 (ESTEEM 1) sau au pierdut 50% din îmbunătățirea PASI în săptămâna 32, comparativ cu intrarea în studiu (ESTEEM 2), au fost tratați din nou cu apremilast 30 mg de două ori pe zi. Pacienții care nu au obținut răspunsul PASI indicat până în săptămâna 32 sau care au fost randomizați inițial la placebo au continuat tratamentul cu apremilast până în săptămâna 52. Utilizarea corticosteroizilor topici cu potență scăzută la nivelul feței, axilei și zonei inghinale, precum și a șamponului pe bază de gudron de cărbune și/sau preparatelor pentru scalp cu acid salicilic, a fost permisă pe tot parcursul studiilor. În plus, în săptămâna 32, subiecților care nu au obținut un răspuns PASI-75, în ESTEEM 1, sau un răspuns PASI-50, în ESTEEM 2, li s-a permis să utilizeze terapii

topice pentru psoriazis și/sau fototerapie, în plus față de tratamentul cu apremilast 30 mg de două ori pe zi.

După 52 săptămâni de tratament, pacienții au putut continua administrarea de apremilast 30 mg în regim deschis în studiile de extensie pe termen lung ESTEEM 1 și ESTEEM 2, pentru o durată de tratament de până la 5 ani (260 săptămâni).

În ambele studii, criteriul de evaluare primar a fost proporția de pacienți care obțineau un răspuns PASI-75 în săptămâna 16. Criteriul de evaluare secundar major a fost proporția de subiecți care obțineau un scor sPGA de „eliminat (0)” sau „aproape eliminat (1)” în săptămâna 16.

Scorul PASI mediu la intrarea în studiu a fost de 19,07 (mediană 16,80), iar proporția de pacienți cu un scor sPGA de 3 (moderat) și 4 (sever) la intrarea în studiu a fost de 70,0% și, respectiv, 29,8%, cu o afectare medie a suprafeței corporale la intrarea în studiu de 25,19% (mediană 21,0%). Aproximativ 30% din totalul pacienților fuseseră supuși anterior fototerapiei și 54% primiseră anterior o terapie convențională sistemică și/sau biologică pentru tratamentul psoriazisului (inclusiv eșecurile terapeutice), dintre aceștia la 37% s-a administrat anterior o terapie convențională sistemică și la 30% s-a administrat anterior o terapie biologică. La aproximativ o treime dintre pacienți nu li se administrase anterior fototerapie, terapie convențională sistemică sau terapie biologică. În total, 18% din pacienți aveau antecedente de artrită psoriazică.

Proporția de pacienți care au obținut răspunsuri PASI-50, PASI-75 și PASI-90, precum și un scor sPGA de „eliminat (0)” sau „aproape eliminat (1)”, este prezentată în tabelul 5 de mai jos. Tratamentul cu apremilast a dus la îmbunătățirea semnificativă a psoriazisului în plăci moderat până la sever, așa cum o demonstrează proporția de pacienți cu răspuns PASI-75 în săptămâna 16, comparativ cu placebo. Îmbunătățirea clinică măsurată prin răspunsul sPGA, PASI-50 și PASI-90 a fost demonstrată și în săptămâna 16. În plus, s-a demonstrat beneficiul tratamentului cu apremilast în cadrul mai multor manifestări ale psoriazisului, inclusiv prurit, boală a unghiilor, afectare a scalpului și evaluările calității vieții.

Tabelul 5. Răspunsul clinic în săptămâna 16 în cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2 (SCA^a, UOR^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg de 2 ori pe zi*	Placebo	APR 30 mg de 2 ori pe zi*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d de „eliminat” sau „aproape eliminat”, 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)
Modificarea procentuală a SC^e (%) medie ± AS	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Modificarea pruritului pe SVA^f (mm), medie ± AS	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Modificarea DLQI^g, medie ± AS	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Modificarea SF-36 MCS^h, medie ± AS	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* p < 0,0001 pentru apremilast comparativ cu placebo, exceptând ESTEEM 2 PASI 90 și modificarea SF-36 MCS unde p = 0,0042 și, respectiv, p = 0,0078.

^a SCA = Set Complet de Analiză

^b UOR = Ultima Observație Realizată

^c PASI = Aria psoriazisului și indexul de severitate

^d sPGA = Evaluarea statică globală efectuată de medic

^e SC = Suprafață Corporală

^f SVA = Scala Vizuală Analogă; 0 = cel mai bine, 100 = cel mai rău

^g DLQI = Index dermatologic de calitate a vieții; 0 = cel mai bine, 30 = cel mai rău

^h SF-36 MCS = Studiul rezultatului medical, Sondajul asupra stării de sănătate, forma prescurtată cu 36 de itemi, Rezumatul privind componenta mintală

Beneficiul clinic a fost demonstrat în cadrul mai multor subgrupe definite în funcție de datele demografice la intrarea în studiu și caracteristicile clinice ale bolii la intrarea în studiu (inclusiv durata psoriazisului și pacienți cu antecedente de artrită psoriazică). De asemenea, beneficiul clinic al apremilastului a fost demonstrat indiferent de utilizarea anterioară a medicației pentru psoriazis și de răspunsul la tratamentele anterioare pentru psoriazis. S-au observat rate de răspuns similare în cadrul tuturor intervalelor de greutate.

Răspunsul la apremilast a fost rapid, cu îmbunătățiri semnificativ mai mari ale semnelor și simptomelor de psoriazis, inclusiv PASI, disconfort cutanat/durere cutanată și prurit, comparativ cu placebo, până în săptămâna 2. În general, răspunsurile PASI au fost obținute până în săptămâna 16 și s-au menținut până în săptămâna 32.

În ambele studii, îmbunătățirea procentuală medie a PASI față de intrarea în studiu a rămas stabilă pe parcursul fazei randomizate de retragere a tratamentului în cazul pacienților randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 (tabelul 6).

Tabelul 6. Persistența efectului în rândul subiecților randomizați la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 0 și randomizați din nou la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 32 până la săptămâna 52

	Moment de timp	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienți care au obținut PASI-75 în săptămâna 32	Pacienți care au obținut PASI-50 în săptămâna 32
Modificarea procentuală a PASI față de intrarea în studiu, medie (%) ± AS^a	Săptămâna 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Săptămâna 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Săptămâna 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Modificarea DLQI față de intrarea în studiu, medie ± AS^a	Săptămâna 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Săptămâna 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Săptămâna 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Proportia de subiecți cu Evaluare globală a psoriazisului la nivelul scalpului efectuată de medic (ScPGA) de 0 sau 1, n/N (%)^b	Săptămâna 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Săptămâna 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Săptămâna 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Include subiecții randomizați din nou la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 32, cu o valoare la intrarea în studiu și o valoare după intrarea în studiu în săptămâna de studiu evaluată.

^b N se bazează pe subiecții cu psoriazis la nivelul scalpului moderat sau mai extins la intrarea în studiu, care au fost randomizați din nou la APR 30 de 2 ori pe zi în săptămâna 32. Subiecții cu date lipsă au fost contorizați drept nerespondenți.

În cadrul studiului ESTEEM 1, aproximativ 61% din pacienții randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 52. Dintre pacienții cu cel puțin un răspuns PASI-75 care au fost randomizați din nou la placebo în săptămâna 32, în timpul unei faze randomizate de retragere a tratamentului, 11,7% au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 52. Durata mediană până la pierderea răspunsului PASI-75 în rândul pacienților randomizați din nou la placebo a fost de 5,1 săptămâni.

În cadrul studiului ESTEEM 2, aproximativ 80,3% din pacienții randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 au obținut un răspuns PASI-50 în săptămâna 52. Dintre pacienții cu cel puțin un răspuns PASI-50 care au fost randomizați din nou la placebo în săptămâna 32, 24,2% au obținut un răspuns

PASI-50 în săptămâna 52. Durata mediană până la pierderea a 50% din îmbunătățirea PASI obținută în săptămâna 32 a fost de 12,4 săptămâni.

După retragerea randomizată a tratamentului în săptămâna 32, aproximativ 70% din pacienții din studiul ESTEEM 1 și 65,6% din pacienții din studiul ESTEEM 2 și-au redobândit răspunsurile PASI-75 (ESTEEM 1) sau PASI-50 (ESTEEM 2) ulterior reinițierii tratamentului cu apremilast. Ca urmare a designului studiului, durata retratamentului a fost variabilă și a variat între 2,6 și 22,1 săptămâni.

În cadrul studiului ESTEEM 1, pacienților randomizați la apremilast la începutul studiului care nu au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 32 li s-a permis să utilizeze concomitent terapii topice și/sau fototerapie UVB între săptămânile 32 și 52. Dintre acești pacienți, 12% au obținut un răspuns PASI-75 în săptămâna 52 cu apremilast plus tratament topic și/sau fototerapie.

În cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, s-au observat îmbunătățiri (reduceri) semnificative ale psoriazisului unghial, așa cum au fost măsurate prin modificarea procentuală medie a Indexului de severitate a psoriazisului unghial (NAPSI) față de intrarea în studiu, la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, în săptămâna 16 ($p < 0,0001$ și respectiv $p = 0,0052$). Îmbunătățiri suplimentare ale psoriazisului unghial s-au observat la pacienții tratați continuu cu apremilast, în săptămâna 32.

În cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale psoriazisului la nivelul scalpului cu severitate cel puțin moderată (≥ 3), acestea fiind măsurate prin proporția de pacienți care obțineau un scor de „eliminat (0)” sau „minim (1)” la Evaluarea globală a psoriazisului la nivelul scalpului efectuată de medic (ScPGA) în săptămâna 16, la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$ pentru ambele studii). În general, îmbunătățirile s-au menținut la subiecții care au fost randomizați din nou la apremilast începând cu săptămâna 32 și până în săptămâna 52 (tabelul 6).

În cadrul studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, s-au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții, așa cum este măsurată prin Indexul dermatologic de calitate a vieții (DLQI) și SF-36v2MCS, la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (tabelul 5). Îmbunătățirile DLQI s-au menținut până în săptămâna 52 la subiecții care au fost randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 (tabelul 6). În plus, în cadrul studiului ESTEEM 1, s-au obținut îmbunătățiri semnificative ale indexului Chestionarului privind limitarea muncii (WLQ-25) la pacienții cărora li se administra apremilast, comparativ cu placebo.

Dintre cei 832 pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 443 pacienți (53%) au intrat în studiile de extensie în regim deschis ale studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, și dintre aceștia, 115 pacienți (26%) urmau încă tratamentul în săptămâna 260. La pacienții care au rămas în tratament cu apremilast în studiile de extensie în regim deschis ale studiilor ESTEEM 1 și ESTEEM 2, în general s-a menținut îmbunătățirea scorului PASI, ariei afectate din suprafața corporală, pruritului, stării unghiilor și indicatorilor calității vieții, pe o perioadă de până la 5 ani.

Siguranța pe termen lung a administrării de apremilast 30 mg de două ori pe zi la pacienți cu artrită psoriazică și psoriazis a fost evaluată pentru o durată totală a tratamentului de până la 5 ani. Experiența pe termen lung din studiile de extensie în regim deschis cu apremilast a fost în general comparabilă cu cea din studiile cu durata de 52 săptămâni.

Psoriazisul la copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (SPROUT) care a inclus 245 de subiecți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv) cu psoriazis în plăci moderat până la sever, eligibili pentru fototerapie sau pentru terapie sistemică. Subiecții înrolați au avut un scor sPGA ≥ 3 (boală moderată sau severă), o implicare a SC $\geq 10\%$ și un scor PASI ≥ 12 , cu psoriazis care a fost controlat inadecvat prin sau necorespunzător pentru terapie locală.

Subiecții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a primi fie apremilast (n = 163), fie placebo (n = 82) timp de 16 săptămâni. Subiecții cu o greutate la intrarea în studiu între 20 kg și < 50 kg au primit apremilast 20 mg de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi, iar subiecții cu o greutate la intrarea în studiu ≥ 50 kg au primit apremilast 30 mg de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi. În săptămâna 16, grupul cu placebo a fost schimbat pentru a primi apremilast (dozat în funcție de greutatea de la intrarea în studiu), iar grupul cu apremilast a continuat să primească medicamentul (conform dozării inițiale) până în săptămâna 52. Subiecților li s-a permis să utilizeze corticosteroizi topici cu potență scăzută sau slabi pe regiunile feței, axilelor și inghinală și creme hidratante pentru piele, fără medicamente, numai pentru leziunile corporale.

Criteriul final principal a fost proporția de subiecți care au obținut un răspuns sPGA (definit drept scor „fără leziuni” [0] sau „cu leziuni minime” [1] cu o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea de la intrarea în studiu) în săptămâna 16. Criteriul final secundar cheie a fost proporția de subiecți care au obținut un răspuns PASI 75 (cel puțin o reducere de 75% a scorului PASI față de valoarea de la intrarea în studiu) în săptămâna 16. Alte criterii finale în săptămâna 16 au inclus proporțiile de subiecți care au obținut un răspuns PASI-50 (reducere cu cel puțin 50% a scorului PASI față de valoarea de la intrarea în studiu), un răspuns PASI-90 (reducere cu cel puțin 90% a scorului PASI față de valoarea de la intrarea în studiu) și un răspuns măsurat prin indicele dermatologic de calitate a vieții copiilor (CDLQI) (un scor total CDLQI de 0 sau 1), modificare procentuală a SC afectate față de valoarea de la intrarea în studiu, modificare a scorului PASI față de valoarea de la intrarea în studiu și modificare a scorului CDLQI total față de valoarea de la intrarea în studiu.

Subiecții înrolați aveau vârste cuprinse între 6 și 17 ani, cu o vârstă mediană de 13 ani; 41,2% dintre subiecți aveau vârste cuprinse între 6 și 11 ani și 58,8% dintre subiecți aveau vârste cuprinse între 12 și 17 ani. Implicarea medie a SC la intrarea în studiu a fost de 31,5% (mediană 26,0%), scorul PASI mediu la intrarea în studiu a fost de 19,8 (mediană 17,2), iar procentele de subiecți cu un scor sPGA de 3 (moderat) și de 4 (sever) la intrarea în studiu au fost de 75,5% și, respectiv, 24,5%. Dintre subiecții înrolați, 82,9% nu primiseră terapie sistemică convențională anterioară, 82,4% nu primiseră fototerapie anterioară și 94,3% nu primiseră tratament biologic.

Rezultatele privitoare la eficacitatea din săptămâna 16 sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele privitoare la eficacitatea din săptămâna 16 obținute la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever (populație ITT)

Criteriu final de evaluare ^a	SPROUT	
	Placebo	Apremilast
Număr de subiecți randomizați	N = 82	N = 163
Răspuns sPGA ^b	11,5%	33,1%
Răspuns PASI-75 ^b	16,1%	45,4%
Răspuns PASI-50 ^b	32,1%	70,5%
Răspuns PASI-90 ^b	4,9%	25,2%
Modificare procentuală a SC afectate față de valoarea de la intrarea în studiu ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Modificare a scorului CDLQI față de valoarea de la intrarea în studiu ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Număr de subiecți cu scor inițial CDLQI ≥ 2	N = 76	N = 148
Răspuns CDLQI ^b	31,3%	35,4%

SC = suprafață corporală; CDLQI = indicele dermatologic al calității vieții copiilor; ITT = intenție de a trata; PASI = indicele ariei și severității psoriazisului; sPGA = evaluare statică globală efectuată de medic;

^a Apremilast 20 sau 30 mg de două ori pe zi vs. placebo în săptămâna 16; valoare p < 0,0001 pentru răspunsul sPGA și răspunsul PASI-75, valoare p nominală < 0,01 pentru toate celelalte criterii finale, cu excepția răspunsului CDLQI (valoare p nominală 0,5616)

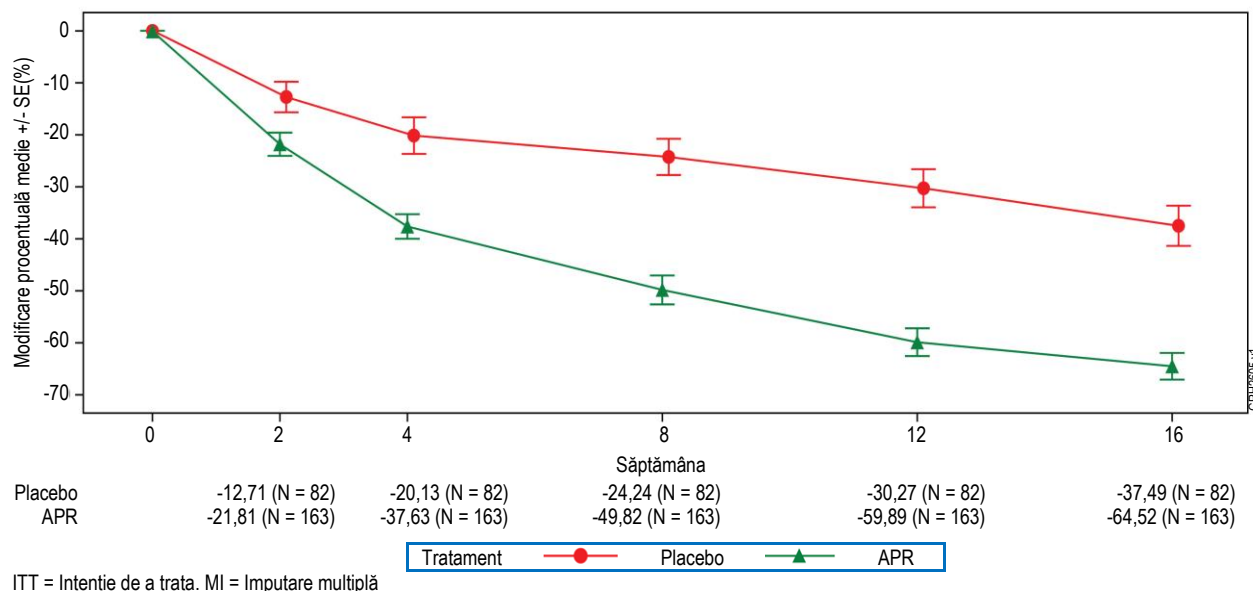
^b Proporția de subiecți care au obținut răspunsul

^c Media celor mai mici pătrate +/- eroarea standard

^d 0 = cel mai bun scor, 30 = cel mai slab scor

Modificarea procentuală medie a scorului PASI total față de valoarea de la intrarea în studiu, la subiecții tratați cu apremilast și la subiecții tratați cu placebo în timpul fazei controlate cu placebo, este prezentată în figura 2.

Figura 2. Modificarea procentuală față de valoarea de la intrarea în studiu a scorului PASI total până în săptămâna 16 (populație ITT; MI)



Printre pacienții randomizați inițial la apremilast, răspunsul sPGA, răspunsul PASI-75 și celelalte criterii finale atinse în săptămâna 16 au fost menținute până în săptămâna 52.

Boala Behçet

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu placebo (RELIEF) la pacienți adulți cu boală Behçet (BB) activă cu ulcerații bucale. Pacienții fuseseră tratați anterior cu cel puțin un medicament non-biologic pentru BB pentru ulcerațiile bucale și erau candidați pentru terapie sistemică. Nu era permis tratamentul concomitent pentru BB. Populația studiată îndeplinea criteriile Grupului de Studiu Internațional (ISG) pentru BB cu istoric de leziuni cutanate (98,6%), ulcerații genitale (90,3%), manifestări musculoscheletice (72,5%), manifestări oculare (17,4%), manifestări la nivelul sistemului nervos central (9,7%), manifestări GI (9,2%), epididimită (2,4%) și implicare vasculară (1,4%). Au fost excluși pacienții cu BB severă, definiți ca fiind cei cu afectare activă a organelor majore (de exemplu, meningoencefalită sau anevrism al arterei pulmonare).

Un total de 207 pacienți cu BB au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie apremilast 30 mg de două ori pe zi (n = 104), fie placebo (n = 103) timp de 12 săptămâni (fază controlată cu placebo), iar din săptămâna 12 până în săptămâna 64 tuturor pacienților li s-a administrat apremilast 30 mg de două ori pe zi (faza de tratament activ). Vârsta pacienților a variat de la 19 la 72 de ani, cu o medie de 40 de ani. Durata medie a BB a fost de 6,84 ani. Toți pacienții aveau un istoric de ulcerații bucale recurente, cu cel puțin 2 ulcerații bucale la selecție și la randomizare: numărul mediu de ulcerații bucale la intrarea în studiu a fost de 4,2 și 3,9 în grupurile cu apremilast și respectiv placebo.

Criteriul final de evaluare primar a fost aria de sub curbă (ASC) pentru numărul de ulcerații bucale de la intrarea în studiu până în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus alte determinări ale ulcerațiilor bucale: Scala analogică vizuală (SAA) a durerii provocate de ulcerațiile bucale, proporția de pacienți fără ulcerații bucale (răspuns complet), timpul până la debutul vindecării ulcerațiilor bucale și proporția de pacienți la care se obținea vindecarea ulcerațiilor bucale până în săptămâna 6 și care rămăneau fără ulcerații bucale la fiecare vizită timp de cel puțin alte 6 săptămâni în timpul fazei de tratament controlat cu placebo de 12 săptămâni. Alte criterii finale de evaluare au

inclus Scorul activității sindromului Behçet (BSAS), Formularul privind activitatea curentă a BB (BDCAF), incluzând Indicele activității curente a BB (BDCAI), Percepția pacientului privind activitatea bolii, Percepția generală a clinicianului privind activitatea bolii și Chestionarul privind calitatea vieții în BB (BD QoL).

Determinări ale ulcerărilor bucale

Administrarea de apremilast 30 mg de două ori pe zi a avut ca rezultat o ameliorare semnificativă a ulcerărilor bucale, așa cum a fost demonstrat prin ASC pentru numărul ulcerărilor bucale de la intrarea în studiu până în săptămâna 12 ($p < 0,0001$), în comparație cu placebo.

S-au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale altor determinări ale ulcerărilor bucale în săptămâna 12.

Tabelul 8. Răspunsul clinic al ulcerărilor bucale în săptămâna 12 în studiul RELIEF (populația ITT)

Criteriu final de evaluare ^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg 2x/zi N = 104
ASC ^b pentru numărul de ulcerări bucale de la intrarea în studiu până în săptămâna 12 (MI)	Media celor mai mici pătrate 222,14	Media celor mai mici pătrate 129,54
Modificarea față de intrarea în studiu a durerii provocate de ulcerările bucale, măsurată prin SAV ^c în săptămâna 12 (MMRM)	Media celor mai mici pătrate -18,7	Media celor mai mici pătrate -42,7
Proporția subiecților la care se obține o vindecare a ulcerărilor bucale (fără ulcerări bucale) până în săptămâna 6 și care rămân fără ulcerări bucale la fiecare vizită timp de cel puțin alte 6 săptămâni în timpul fazei de tratament controlat cu placebo de 12 săptămâni	4,9%	29,8%
Durata mediană (săptămâni) până la vindecarea ulcerărilor bucale în timpul fazei de tratament controlat cu placebo	8,1 săptămâni	2,1 săptămâni
Proporția subiecților cu răspuns complet al ulcerărilor bucale în săptămâna 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Proporția subiecților cu răspuns parțial al ulcerărilor bucale ^d în săptămâna 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = Intenție de tratament; LS = Cele mai mici pătrate; MI = Imputare multiplă; MMRM = Model cu efecte mixte pentru măsurători repetate; NRI = Imputare nerespondent; 2x/zi = de două ori pe zi.

^a Valoarea $p < 0,0001$ pentru toate ipotezele legate de apremilast în comparație cu placebo

^b ASC = Aria de sub curbă.

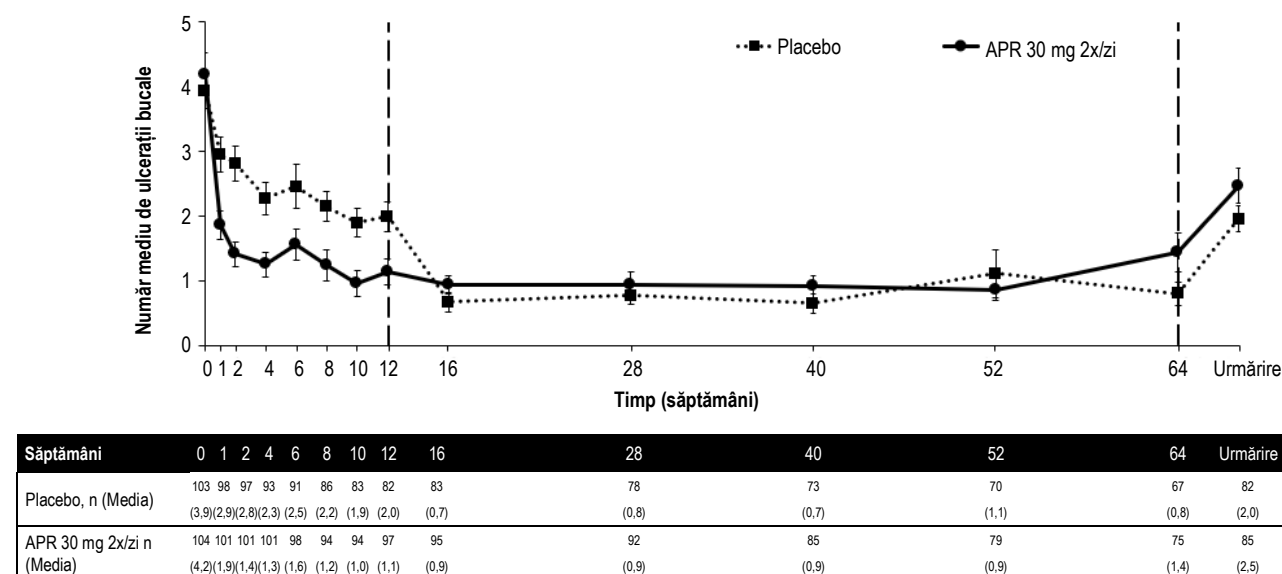
^c SAV = Scala analogică vizuală; 0 = fără durere, 100 = cea mai severă durere posibilă.

^d Răspuns parțial al ulcerărilor bucale = Numărul de ulcerări bucale redus cu $\geq 50\%$ după intrarea în studiu (analiză exploratorie); valoare p nominală – $< 0,0001$

Din cei 104 pacienți randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi, 75 de pacienți (aproximativ 72%) erau în continuare pe acest tratament în săptămâna 64. S-a observat o reducere semnificativă a numărului mediu de ulcerări bucale și a durerii provocate de ulcerările bucale în grupul de tratament cu apremilast 30 mg de două ori pe zi în comparație cu grupul cu administrare de placebo la fiecare vizită, începând chiar din săptămâna 1, până în săptămâna 12, pentru numărul de ulcerări bucale ($p \leq 0,0015$) și durerea provocată de ulcerările bucale ($p \leq 0,0035$). În rândul pacienților care au fost tratați continuu cu apremilast și care au rămas în studiu, îmbunătățirile în ceea ce privește ulcerările bucale și reducerea durerii provocate de ulcerările bucale s-au menținut până în săptămâna 64 (figurile 3 și 4).

În rândul pacienților randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi care au rămas în studiu, proporțiile de pacienți cu răspuns complet și răspuns parțial al ulcerărilor bucale s-au menținut până în săptămâna 64 (53,3% și respectiv 76,0%).

Figura 3. Numărul mediu de ulcerări bucale la momente specifice până în săptămâna 64 (populația ITT; DAO)



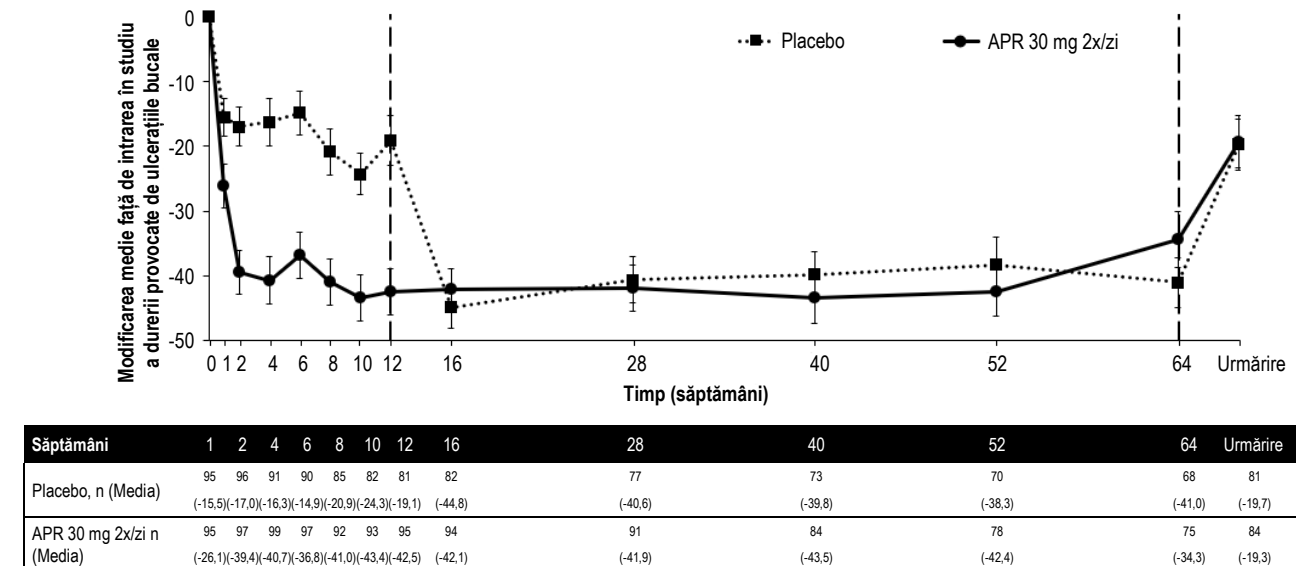
ITT = Intenție de tratament; DAO = Date conform observațiilor.

APR 30 mg 2x/zi = apremilast 30 mg de două ori pe zi.

Notă: Placebo sau APR 30 mg 2x/zi indică grupul de tratament în care au fost randomizați pacienții. Pacienții din grupul de tratament cu placebo au trecut la APR 30 mg 2x/zi în săptămâna 12.

Momentul specific al urmăririi a fost la 4 săptămâni după ce pacienții au finalizat săptămâna 64 sau la 4 săptămâni după ce pacienții au oprit tratamentul înainte de săptămâna 64.

Figura 4. Modificarea medie față de intrarea în studiu a durerii provocate de ulcerările bucale pe o scală analogică vizuală la momente specifice până în săptămâna 64 (populația ITT; DAO)



APR 30 mg 2x/zi = apremilast de două ori pe zi; ITT = Intenție de tratament; DAO = Date conform observațiilor

Notă: Placebo sau APR 30 mg 2x/zi indică grupul de tratament în care au fost randomizați pacienții. Pacienții din grupul de tratament cu placebo au trecut la APR 30 mg 2x/zi în săptămâna 12.

Momentul specific al urmăririi a fost la 4 săptămâni după ce pacienții au finalizat săptămâna 64 sau la 4 săptămâni după ce pacienții au oprit tratamentul înainte de săptămâna 64.

Îmbunătățiri ale activității generale a bolii Behçet

Administrarea de apremilast 30 mg de două ori pe zi, în comparație cu placebo, a avut drept rezultat o reducere semnificativă a activității generale a bolii, demonstrată prin modificarea medie față de intrarea în studiu până în săptămâna 12 a indicilor BSAS ($p < 0,0001$) și BDCAF (BDCAI, Percepția

pacientului asupra activității bolii și Percepția generală a clinicianului asupra activității bolii; valori $p \leq 0,0335$ pentru toate cele trei componente).

În rândul pacienților randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi care au rămas în studiu, îmbunătățirile (modificarea medie față de intrarea în studiu), atât privind BSAS, cât și privind BDCAF, s-au menținut în săptămâna 64.

Îmbunătățiri ale calității vieții

Administrarea de apremilast 30 mg de două ori pe zi, în comparație cu placebo, a avut drept rezultat o îmbunătățire semnificativ mai mare a calității vieții (QoL) în săptămâna 12, demonstrată prin Chestionarul BD QoL ($p = 0,0003$).

În rândul pacienților randomizați inițial la apremilast 30 mg de două ori pe zi care au rămas în studiu, îmbunătățirea privind BD QoL s-a menținut în săptămâna 64.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu apremilast la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în boala Behçet și artrita psoriazică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Apremilast este bine absorbit, cu o biodisponibilitate orală absolută de aproximativ 73%, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) apărând la o durată mediană (t_{max}) de aproximativ 2,5 ore. Farmacocinetica apremilastului este lineară, cu o creștere proporțională cu doza a expunerii sistemice în intervalul de doză cuprins între 10 și 100 mg zilnic. Acumularea este minimă atunci când apremilast este administrat o dată pe zi și de aproximativ 53% la subiecții sănătoși și 68% la pacienții cu psoriazis atunci când este administrat de două ori pe zi. Administrarea concomitentă cu alimente nu modifică biodisponibilitatea; prin urmare, apremilast poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Legarea proteinelor plasmatice umane de apremilast este de aproximativ 68%. Volumul de distribuție (Vd) aparent mediu este de 87 l, indicând o distribuție extravasculară.

Metabolizare

Apremilast este metabolizat în mod considerabil atât de căile mediate CYP, cât și de căile nemediate CYP, inclusiv oxidarea, hidroliza și conjugarea, ceea ce sugerează că inhibarea unei singure căi de clearance nu este probabil să provoace o interacțiune medicament-medicament marcantă. Metabolismul oxidativ al apremilastului este mediat în principal de CYP3A4, cu contribuții minore ale CYP1A2 și CYP2A6. Apremilast este componenta circulantă majoră după administrarea orală. Apremilast este supus unei metabolizări considerabile, numai 3% și 7% din compusul principal administrat recuperându-se în urină și, respectiv, în fecale. Metabolitul circulant inactiv major este conjugatul glucuronic al apremilastului O-demetilat (M12). În concordanță cu faptul că apremilastul este un substrat al CYP3A4, expunerea apremilastului scade atunci când acesta este administrat concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4.

In vitro, apremilastul nu este un inhibitor sau inductor al enzimelor citocromului P450. Astfel, este improbabil ca administrarea concomitentă a apremilastului cu substraturi ale enzimelor CYP să afecteze clearance-ul și expunerea substanțelor active care sunt metabolizate prin enzimele CYP.

In vitro, apremilastul este un substrat și un inhibitor slab al glicoproteinei P ($IC_{50} > 50\mu M$); cu toate acestea, nu se preconizează apariția de interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul glicoproteinei P care să fie relevante din punct de vedere clinic.

In vitro, apremilastul are un efect inhibitor scăzut până la nul ($IC_{50} > 10\mu M$) asupra transportorului de anioni organici (OAT)1 și OAT3, transportorului de cationi organici (OCT)2, polipeptidei transportatoare de anioni organici (OATP)1B1 și OATP1B3 sau proteinei rezistente la cancerul mamar (BRCP) și nu este un substrat pentru acești transportori. Astfel, interacțiunile medicament-medicament relevante din punct de vedere clinic sunt improbabile atunci când apremilast este administrat concomitent cu substraturi sau inhibitori ai acestor transportori.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al apremilastului este, în medie, de aproximativ 10 l/h la subiecții sănătoși, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 9 ore. După administrarea orală a apremilastului marcat radioactiv, aproximativ 58% și 39% din radioactivitate este recuperată în urină și, respectiv, fecale, aproximativ 3% și 7% din doza radioactivă recuperându-se sub formă de apremilast în urină și, respectiv, fecale.

Pacienți vârstnici

Apremilast a fost studiat la subiecți sănătoși tineri și vârstnici. Expunerea la subiecții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 ani) este cu aproximativ 13% mai mare în ceea ce privește ASC și cu aproximativ 6% mai mare în ceea ce privește C_{max} pentru apremilast decât cea la subiecții tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani). În studiile clinice, există date farmacocinetice limitate cu privire la subiecții cu vârsta peste 75 ani. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica apremilastului a fost evaluată într-un studiu clinic la subiecți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani, cu psoriazis în plăci moderat până la sever, la regimul de dozare recomandat pentru copii și adolescenți (vezi pct. 5.1). Analiza farmacocinetică a populației a indicat că nivelurile stabile de apremilast (ASC și C_{max}) la copii și adolescenți cărora li s-a administrat regimul de dozare pentru copii și adolescenți (20 mg sau 30 mg de două ori pe zi, în funcție de greutatea corporală) au fost similare cu nivelurile stabile ale pacienților adulți care au primit 30 mg de două ori pe zi.

Insuficiență renală

Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica apremilastului între subiecții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată și subiecții sănătoși corespunzători (N = 8 fiecare). Rezultatele sprijină faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată.

La 8 subiecți adulți cu insuficiență renală severă cărora li s-a administrat o doză unică de 30 mg apremilast, valorile ASC și C_{max} ale apremilastului au crescut cu aproximativ 89% și, respectiv, 42%. Doza de apremilast se reduce la 30 mg o dată pe zi la pacienții adulți cu insuficiență renală severă (RFG mai mică de 30 ml/min și $1,73 m^2$ sau $Cl_{Cr} < 30$ ml/min). La copii și adolescenți cu vârste de 6 ani și peste cu insuficiență renală severă, doza de apremilast trebuie redusă la 30 mg o dată pe zi pentru copiii care cântăresc cel puțin 50 kg și la 20 mg o dată pe zi pentru copiii care cântăresc între 20 kg și mai puțin de 50 kg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica apremilastului și a metabolitului major al acestuia, M12, nu este afectată de insuficiența hepatică moderată sau severă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate. Nu există dovezi de imunotoxicitate, iritație dermică sau potențial fototoxic.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie

Într-un studiu de fertilitate la masculii de șoarece, apremilast administrat în doze orale de 1, 10, 25 și 50 mg/kg și zi nu a produs efecte asupra fertilității masculilor; Nivelul la care nu se observă niciun efect advers (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) asupra fertilității masculilor a fost mai mare de 50 mg/kg și zi (de 3 ori expunerea clinică).

Într-un studiu combinat de fertilitate și toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la femelele de șoarece, cu doze orale de 10, 20, 40 și 80 mg/kg și zi, s-a observat o prelungire a ciclurilor estrale și o creștere a timpului până la împerechere în cazul dozelor de 20 mg/kg și zi și mai mari; în pofida acestei constatări, toate femelele s-au împerecheat și ratele de sarcină nu au fost afectate. Valorile la care nu se observă niciun efect (*No Observed Effect Level*, NOEL) pentru fertilitatea femelelor a fost de 10 mg/kg și zi (de 1,0 ori expunerea clinică).

Dezvoltarea embrio-fetală

Într-un studiu combinat de fertilitate și toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la femelele de șoarece, cu doze orale de 10, 20, 40 și 80 mg/kg și zi, greutatea absolută și/sau relativă a inimii animalelor materne a crescut în cazul dozelor de 20, 40 și 80 mg/kg și zi. Creșterea numărului de resorbții timpurii și scăderea numărului de oase tarsiene osificate s-au observat în cazul dozelor de 20, 40 și 80 mg/kg și zi. Greutatea scăzută a fetoșilor și osificarea întârziată a osului supraoccipital al craniului s-au observat în cazul dozelor de 40 și 80 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă niciun efect (NOEL) matern sau de dezvoltare la șoarece a fost de 10 mg/kg și zi (de 1,3 ori expunerea clinică).

Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la maimuțe, dozele orale de 20, 50, 200 și 1 000 mg/kg și zi au avut ca rezultat o creștere legată de doză a pierderii prenatale (avorturi) în cazul dozelor de 50 mg/kg și zi și mai mari; nu s-a observat niciun efect legat de articolul testat asupra pierderii prenatale în cazul dozei de 20 mg/kg și zi (de 1,4 ori expunerea clinică).

Dezvoltarea prenatală și postnatală

În cadrul unui studiu prenatal și postnatal, apremilast a fost administrat pe cale orală femelelor gestante de șoarece în doze de 10, 80 și 300 mg/kg și zi, din ziua gestațională (ZG) 6 până în ziua 20 de lactație. Scăderea greutății materne și creșterea în greutate, precum și un deces asociat cu dificultățile de fătare a puilor, au fost observate în cazul dozei de 300 mg/kg și zi. Semne fizice de toxicitate maternă asociată cu fătarea puilor au fost observate și la un șoarece, atât în cazul dozei de 80 mg/kg și zi, cât și de 300 mg/kg și zi. Creșterea cazurilor de deces perinatal și postnatal al puilor și greutatea corporală scăzută a puilor în timpul primei săptămâni de lactație au fost observate în cazul dozelor ≥ 80 mg/kg și zi ($\geq$ de 4 ori expunerea clinică). Nu s-au observat efecte legate de apremilast asupra duratei sarcinii, numărului de femele de șoarece gestante la sfârșitul perioadei de gestație, numărului de femele de șoarece care au fătat un rând de pui, și nici orice efecte de dezvoltare asupra puilor născuți după ziua postnatală 7. Este probabil ca efectele de dezvoltare observate la pui în timpul primei săptămâni a perioadei postnatale să fi fost legate de toxicitatea legată de apremilast a puilor (greutate și viabilitate redusă a puilor) și/sau de lipsa îngrijirii materne (incidență mai ridicată de absență a laptelui în stomacul puilor). Toate efectele de dezvoltare au fost observate în timpul primei săptămâni a perioadei postnatale; nu s-au observat efecte legate de apremilast în restul perioadelor preîntârcare și postîntârcare, inclusiv parametrii privind maturizarea sexuală, comportamentul, împerecherea, fertilitatea și parametrii uterini. Valoarea la care nu se observă niciun efect la șoarece asupra toxicității materne și generației F1 a fost de 10 mg/kg și zi (de 1,3 ori valoarea ASC clinică).

Studii de carcinogenitate

Studiile de carcinogenitate la șoareci și șobolani nu au indicat dovezi de carcinogenitate legată de tratamentul cu apremilast.

Studii de genotoxicitate

Apremilast nu este genotoxic. Apremilast nu a indus mutații în cadrul unei analize Ames sau aberații cromozomiale în culturile umane de limfocite periferice în prezența sau absența activării metabolice. Apremilast nu a fost clastogen în cadrul unei analize *in vivo* de micronucleu la șoarece, la doze de până la 2000 mg/kg și zi.

Alte studii

Nu există dovezi de imunotoxicitate, iritație dermică sau potențial fototoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză de sodiu
Stearat de magneziu.

Film

Alcool polivinil
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol (3350)
Talc
Oxid roșu de fer (E 172).

Comprimatele de 20 mg conțin, de asemenea, oxid galben de fer (E 172).

Comprimatele de 30 mg conțin, de asemenea, oxid galben de fer (E 172) și oxid negru de fer (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pachete de Otezla pentru perioada de inițiere a tratamentului

Blistere de PVC/Al conținând 27 comprimate filmate (4×10 mg, 23×20 mg).

Blistere de PVC/Al conținând 27 comprimate filmate (4×10 mg, 4×20 mg, 19×30 mg).

Pachete cu Otezla de 20 mg

Blistere de PVC/Al conținând 14 comprimate filmate, în mărimi de ambalaj de 56 comprimate.

Pachete cu Otezla de 30 mg

Blistere de PVC/Al conținând 14 comprimate filmate, în mărimi de ambalaj de 56 comprimate și 168 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otezla 10 mg, 20 mg, comprimate filmate (pachet pentru perioada de inițiere a tratamentului)

EU/1/14/981/XXX

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimate filmate (pachet pentru perioada de inițiere a tratamentului)

EU/1/14/981/001

Otezla 20 mg comprimate filmate

EU/1/14/981/XXX – mărime de ambalaj de 56 comprimate

Otezla 30 mg comprimate filmate

EU/1/14/981/002 – mărime de ambalaj de 56 comprimate.

EU/1/14/981/003 – mărime de ambalaj de 168 comprimate.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 ianuarie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie tip portofel conținând pachetul pentru perioada de inițiere a tratamentului de 2 săptămâni

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 10 mg comprimate filmate
Otezla 20 mg comprimate filmate
apremilast

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg sau 20 mg de apremilast.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Pachet pentru perioada de inițiere a tratamentului

Fiecare ambalaj cu 27 comprimate filmate pentru o cură de tratament de 2 săptămâni conține:

4 comprimate filmate de 10 mg

23 comprimate filmate de 20 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Săptămâna 1

Săptămâna 2

Ziua 1 – Ziua 8

Ziua 2 – Ziua 9

Ziua 3 – Ziua 10

Ziua 4 – Ziua 11

Ziua 5 – Ziua 12

Ziua 6 – Ziua 13

Ziua 7 – Ziua 14

Simbolul soarele pentru doza de dimineață

Simbolul luna pentru doza de seară

Consultați cutia tip portofel pentru doza zilnică

Codul QR trebuie să fie inclus

www.otezla-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR
--

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/981/XXX

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie tip portofel conținând pachetul pentru perioada de inițiere a tratamentului de 2 săptămâni

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 10 mg comprimate filmate
Otezla 20 mg comprimate filmate
Otezla 30 mg comprimate filmate
apremilast

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg, 20 mg sau 30 mg de apremilast.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Pachet pentru perioada de inițiere a tratamentului

Fiecare ambalaj cu 27 comprimate filmate pentru o cură de tratament de 2 săptămâni conține:
4 comprimate filmate de 10 mg
4 comprimate filmate de 20 mg
19 comprimate filmate de 30 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Săptămâna 1

Săptămâna 2

Ziua 1 – Ziua 8

Ziua 2 – Ziua 9

Ziua 3 – Ziua 10

Ziua 4 – Ziua 11

Ziua 5 – Ziua 12

Ziua 6 – Ziua 13

Ziua 7 – Ziua 14

Simbolul soarele pentru doza de dimineață

Simbolul luna pentru doza de seară

Consultați cutia tip portofel pentru doza zilnică

Codul QR trebuie să fie inclus

www.otezla-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/981/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister (Informații tipărite direct pe cutia tip portofel, cu blisterul nemarcat sigilat în interior)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 10 mg comprimate
Otezla 20 mg comprimate

apremilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister (Informații tipărite direct pe cutia tip portofel, cu blisterul nemarcat sigilat în interior).

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 10 mg comprimat
Otezla 20 mg comprimat
Otezla 30 mg comprimat

apremilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 20 mg comprimate filmate
apremilast

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg de apremilast.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

Codul QR trebuie să fie inclus
www.otezla-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/981/XXX

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Otezla 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 30 mg comprimate filmate
apremilast

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 30 mg de apremilast.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

Codul QR trebuie să fie inclus
www.otezla-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/981/002 56 comprimate filmate
EU/1/14/981/003 168 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Otezla 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 20 mg comprimate
apremilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Otezla 30 mg comprimate
apremilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Otezla 10 mg comprimate filmate
Otezla 20 mg comprimate filmate
Otezla 30 mg comprimate filmate
apremilast

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Otezla și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Otezla
3. Cum să luați Otezla
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Otezla
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Otezla și pentru ce se utilizează

Ce este Otezla

Otezla conține substanța activă „apremilast”. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 4, care ajută la reducerea inflamației.

Pentru ce se utilizează Otezla

Otezla se utilizează pentru tratamentul adulților cu următoarele afecțiuni:

- **Artrită psoriazică activă** – dacă nu puteți utiliza un alt tip de medicamente numite „Medicamente Antireumatice Modificatoare ale Bolii” (MARMB) sau atunci când ați încercat deja unul dintre aceste medicamente și nu a funcționat.
- **Psoriazis în plăci cronic, moderat până la sever** – dacă nu puteți utiliza unul dintre următoarele tratamente sau atunci când ați încercat deja unul dintre aceste tratamente și nu a funcționat:
 - fototerapie – un tratament în care anumite zone ale pielii sunt expuse la raze ultraviolete
 - terapie sistemică – un tratament care afectează întregul corp și nu doar o zonă localizată, cum ar fi „ciclosporină”, „metotrexat” sau „psoralen”.
- **Boala Behçet (BB)** - pentru a trata ulcerările bucale, care reprezintă o problemă frecventă pentru persoanele cu această boală.

Otezla este utilizat pentru tratarea copiilor și adolescenților cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate de cel puțin 20 kg cu următoarea afecțiune:

- **Psoriazis în plăci moderat până la sever** – dacă medicul dumneavoastră stabilește că este adecvat să luați o terapie sistemică precum Otezla.

Ce este artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii.

Ce este psoriazisul în plăci

Psoriazisul în plăci este o boală inflamatorie a pielii, care cauzează înroșirea, descuamarea, îngroșarea, mâncărima și porțiuni dureroase la nivelul pielii, putând să vă afecteze, de asemenea, scalpul și unghiile.

Ce este boala Behçet

Boala Behçet este un tip rar de boală inflamatorie care afectează multe părți ale corpului. Cea mai frecventă problemă sunt ulcerările bucale.

Cum funcționează Otezla

Artrita psoriazică, psoriazisul și boala Behçet sunt, de obicei, afecțiuni cronice și în prezent nu pot fi vindecate. Otezla funcționează prin reducerea activității unei enzime din corp numite „fosfodiesterază de tip 4”, care este implicată în procesul inflamator. Reducând activitatea acestei enzime, Otezla poate contribui la controlul inflamației asociate cu artrita psoriazică, psoriazisul și boala Behçet, reducând astfel semnele și simptomele acestor afecțiuni.

La adulții cu artrită psoriazică, tratamentul cu Otezla are ca rezultat o îmbunătățire a articulațiilor umflate și dureroase, și vă poate ameliora funcționarea fizică generală.

La adulți și la copii și adolescenții începând cu vârsta de 6 ani și cu o greutate de cel puțin 20 kg cu psoriazis, tratamentul cu Otezla are ca rezultat o reducere a plăcilor psoriazice de la nivelul pielii și a altor semne și simptome ale bolii.

La adulții cu boala Behçet, tratamentul cu Otezla reduce numărul de ulcerări bucale și le poate opri complet. De asemenea, poate reduce durerea asociată acestora.

S-a demonstrat, de asemenea, că Otezla îmbunătățește calitatea vieții pacienților adulți și copii și adolescenți cu psoriazis, a pacienților adulți cu artrită psoriazică și a pacienților adulți cu boala Behçet. Aceasta înseamnă că impactul afecțiunii dumneavoastră asupra activităților zilnice, relațiilor și altor factori ar trebui să fie mai scăzut decât înainte.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Otezla

Nu luați Otezla

- dacă sunteți alergic la apremilast sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Otezla, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Depresie și gânduri suicidare

Înainte de a începe administrarea Otezla, informați-l pe medicul dvs. dacă aveți depresie care se înrăutățește cu gânduri suicidare.

Dvs. sau persoana care vă asigură îngrijirea trebuie să îl informați, de asemenea, imediat pe medicul dvs. despre orice modificări ale comportamentului sau dispoziției, sentimente de depresie și orice gânduri suicidare pe care le-ați putea avea după ce luați Otezla.

Probleme renale severe

Dacă aveți probleme renale severe, doza dvs. va fi diferită – vezi pct. 3.

Dacă aveți o greutate redusă

Adresați-vă medicului dvs. în timp ce luați Otezla dacă scădeți în greutate fără a dori acest lucru.

Probleme intestinale

Dacă manifestați diaree, greață sau vărsături severe, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Otezla nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au vârsta sub 6 ani sau care cântăresc mai puțin de 20 kg, deoarece nu a fost studiat la aceste grupe de vârstă și greutate.

Otezla nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în alte indicații, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Otezla împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante. Acest lucru este necesar deoarece Otezla poate afecta modul în care funcționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care funcționează Otezla.

Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Otezla dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru tuberculoză
- fenitoină, fenobarbital și carbamazepină - medicamente utilizate în tratamentul convulsiilor sau epilepsiei
- sunătoare – un medicament pe bază de plante pentru anxietate și depresie ușoară.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Otezla dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Informațiile cu privire la efectele Otezla asupra sarcinii sunt limitate. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament și trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Otezla.

Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele uman. Nu trebuie să utilizați Otezla în timp ce alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Otezla nu are niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Otezla conține lactoză

Otezla conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Otezla

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Atunci când începeți să luați Otezla pentru prima dată, veți primi un „pachet pentru perioada de inițiere a tratamentului” care conține suficiente comprimate pentru un total de două săptămâni de tratament.
- „Pachetul pentru perioada de inițiere a tratamentului” este etichetat în mod clar pentru a vă asigura că luați comprimatul corect la ora potrivită.
- Tratamentul dumneavoastră va începe cu o doză mai scăzută și va fi crescut treptat în timpul primei săptămâni de tratament (faza de creștere treptată a dozei).
- „Pachetul pentru perioada de inițiere a tratamentului” va conține, de asemenea, suficiente comprimate pentru încă o săptămână în doza recomandată.
- După atingerea dozei recomandate, veți primi numai un singur comprimat în ambalajele care vă sunt prescrise.
- Va fi necesar să parcurgeți etapa de creștere treptată a dozei numai o singură dată, chiar dacă reîncepeți tratamentul.

Adulți

- Doza recomandată de Otezla pentru pacienții adulți este de 30 mg de două ori pe zi după finalizarea fazei de creștere treptată a dozei, după cum se arată în tabelul de mai jos – o doză de 30 mg dimineața și o doză de 30 mg seara, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente. Aceasta înseamnă o doză zilnică totală de 60 mg.

Ziua	Doza de dimineață	Doza de seară	Doza zilnică totală
Ziua 1	10 mg (roz)	Nu luați doza	10 mg
Ziua 2	10 mg (roz)	10 mg (roz)	20 mg
Ziua 3	10 mg (roz)	20 mg (maro)	30 mg
Ziua 4	20 mg (maro)	20 mg (maro)	40 mg
Ziua 5	20 mg (maro)	30 mg (bej)	50 mg
Ziua 6 și ulterior	30 mg (bej)	30 mg (bej)	60 mg

Copii și adolescenți cu vârste de 6 ani și peste

- Doza de Otezla va fi în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții care cântăresc între 20 kg și mai puțin de 50 kg: Doza recomandată de Otezla este de 20 mg de două ori pe zi după finalizarea fazei de creștere treptată a dozei, după cum se arată în tabelul de mai jos – o doză de 20 mg dimineața și o doză de 20 mg seara, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente. Aceasta înseamnă o doză zilnică totală de 40 mg.

Greutate între 20 kg și mai puțin de 50 kg			
Ziua	Doza de dimineață	Doza de seară	Doza zilnică totală
Ziua 1	10 mg (roz)	Nu luați doza	10 mg
Ziua 2	10 mg (roz)	10 mg (roz)	20 mg
Ziua 3	10 mg (roz)	20 mg (maro)	30 mg
Ziua 4	20 mg (maro)	20 mg (maro)	40 mg
Ziua 5	20 mg (maro)	20 mg (maro)	40 mg
Ziua 6 și după aceea	20 mg (maro)	20 mg (maro)	40 mg

Pentru pacienții care cântăresc cel puțin 50 kg: Doza recomandată de Otezla este de 30 mg de două ori pe zi după finalizarea fazei de creștere treptată a dozei (la fel ca doza pentru adulți), după cum se arată în tabelul de mai jos – o doză de 30 mg dimineața și o doză de 30 mg seara, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente. Aceasta înseamnă o doză zilnică totală de 60 mg.

Greutate de 50 kg sau peste			
Ziua	Doza de dimineață	Doza de seară	Doza zilnică totală
Ziua 1	10 mg (roz)	Nu luați doza	10 mg
Ziua 2	10 mg (roz)	10 mg (roz)	20 mg
Ziua 3	10 mg (roz)	20 mg (maro)	30 mg
Ziua 4	20 mg (maro)	20 mg (maro)	40 mg
Ziua 5	20 mg (maro)	30 mg (bej)	50 mg
Ziua 6 și după aceea	30 mg (bej)	30 mg (bej)	60 mg

Pacienți care au probleme severe cu rinichii

Dacă sunteți un adult cu probleme severe cu rinichii, atunci doza recomandată de Otezla este de 30 mg **o dată pe zi (doza de dimineață)**.

La copiii și adolescenții cu vârste de 6 ani și peste cu insuficiență renală severă, doza recomandată de Otezla este de 30 mg **o dată pe zi (doza de dimineață)** pentru pacienții care cântăresc cel puțin 50 kg și de 20 mg **o dată pe zi (doza de dimineață)** pentru copiii care cântăresc între 20 kg și mai puțin de 50 kg.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să creșteți doza atunci când începeți să luați Otezla pentru prima dată. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați doar doza de dimineață prezentată în tabelul de mai sus care vi se aplică (pentru adulți sau pentru copii/adolescenți) și să omiteți doza de seară.

Cum și când să luați Otezla

- Otezla este pentru administrare orală.
- Înghițiți comprimatele întregi, preferabil cu apă.
- Puteți lua comprimatele cu sau fără alimente.
- Luați Otezla la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, un comprimat dimineața și un comprimat seara.

Dacă afecțiunea dumneavoastră nu se îmbunătățește după șase luni de tratament, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Otezla decât trebuie

Dacă luați mai mult Otezla decât trebuie, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului și prospectul acestuia cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Otezla

- Dacă omiteți o doză de Otezla, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, nu mai administrați doza omisă. Luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Otezla

- Trebuie să continuați tratamentul cu Otezla până când medicul dumneavoastră vă spune să îl opriți.
- Nu încetați să luați Otezla fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave – depresie și gânduri suicidare

Informați-l imediat pe medicul dvs. despre orice modificări ale comportamentului sau dispoziției, sentimente de depresie, gânduri de sinucidere sau comportament suicidar (acestea sunt mai puțin frecvente).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- greață
- cefalee
- infecții ale tractului respirator superior, cum ar fi răceala, nasul înfundat, infecția sinusurilor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tuse
- durere de spate
- vărsături
- senzație de oboseală
- durere de stomac
- pierderea poftei de mâncare
- scaune frecvente
- dificultăți de somn (insomnie)
- indigestie sau pirozis
- inflamația și umflarea căilor aeriene din plămâni (bronșită)
- răceală obișnuită (rinofaringită)
- depresie
- migrenă
- cefalee de tensiune

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- erupție la nivelul pielii
- blânde (urticarie)
- scăderea în greutate
- reacție alergică

- sângerare la nivelul intestinului sau al stomacului
- ideea de suicid sau comportament suicidar

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacție alergică severă (poate include umflarea feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, care poate duce la dificultăți de respirație sau de înghițire)

Dacă aveți 65 ani sau peste, este posibil să prezentați risc mai mare de complicații precum diaree, greață sau vărsături severe. Dacă problemele dvs. intestinale devin severe, trebuie să vă adresați medicului dvs.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct **prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Otezla

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau pe cutia tip portofel sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorări sau semne de modificare neautorizată a ambalajului medicamentului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Otezla

Substanța activă este apremilast.

- Otezla 10 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține 10 mg de apremilast.
- Otezla 20 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține 20 mg de apremilast.
- Otezla 30 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține 30 mg de apremilast.

Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, croscarmeloză de sodiu și stearat de magneziu.

- Filmul conține alcool polivinil, dioxid de titan (E 171), macrogol (3350), talc, oxid roșu de fer (E 172).
- Comprimatul filmat de 20 mg conține, de asemenea, oxid galben de fer (E 172).
- Comprimatul filmat de 30 mg conține, de asemenea, oxid galben de fer (E 172) și oxid negru de fer (E 172).

Cum arată Otezla și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat de Otezla 10 mg este un comprimat filmat roz, de formă romboidală, cu „APR” marcat pe o parte și „10” pe partea opusă.

Comprimatul filmat de Otezla 20 mg este un comprimat filmat maro, de formă romboidală, cu „APR” marcat pe o parte și „20” pe partea opusă.

Comprimatul filmat de Otezla 30 mg este un comprimat filmat bej, de formă romboidală, cu „APR” marcat pe o parte și „30” pe partea opusă.

Mărimi ale ambalajului pentru inițierea tratamentului

Pachetele pentru perioada de inițiere a tratamentului sunt cutii pliabile tip portofel care conțin:

- 27 comprimate filmate: 4 × comprimate de 10 mg și 23 × comprimate de 20 mg
- 27 comprimate filmate: 4 × comprimate de 10 mg, 4 × comprimate de 20 mg și 19 × comprimate de 30 mg.

Mărimi de ambalaje cu comprimate Otezla de 20 mg

- Ambalajul standard pentru o lună de tratament conține 56 × comprimate filmate de 20 mg.

Mărimi de ambalaje cu comprimate Otezla de 30 mg

- Ambalajul standard pentru o lună de tratament conține 56 × comprimate filmate de 30 mg.
- Ambalajul standard pentru trei luni de tratament conține 168 × comprimate filmate de 30 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel.: +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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Sunt disponibile informații detaliate și actualizate referitoare la acest medicament prin scanarea cu un smartphone a codului QR inclus pe ambalajul secundar. De asemenea, aceleași informații sunt disponibile la următoarea adresă URL: www.otezla-eu-pil.com.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.