

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 10 mg compresse rivestite con film
Otezla 20 mg compresse rivestite con film
Otezla 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Otezla 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di apremilast.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 57 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Otezla 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di apremilast.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 114 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di apremilast.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 171 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Otezla 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 10 mg a forma di rombo, di colore rosa, di 8 mm di lunghezza con "APR" impresso su un lato e "10" sul lato opposto.

Otezla 20 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 20 mg a forma di rombo, di colore marrone, di 10 mm di lunghezza con "APR" impresso su un lato e "20" sul lato opposto.

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 30 mg a forma di rombo, di colore beige, di 12 mm di lunghezza con "APR" impresso su un lato e "30" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite psoriasica

Otezla, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi

Otezla è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Otezla deve essere iniziato da specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi o dell'artrite psoriasica.

Posologia

La dose raccomandata di apremilast è di 30 mg assunta per via orale due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore (mattina e sera), senza limitazioni per quanto riguarda l'assunzione di cibo. È previsto uno schema di titolazione iniziale, come riportato nella Tabella 1 di seguito. Dopo la titolazione iniziale non è richiesta una nuova titolazione.

Tabella 1: Schema di titolazione della dose

Giorno 1	Giorno 2		Giorno 3		Giorno 4		Giorno 5		Giorno 6 e successivi	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Se i pazienti saltano una dose, la dose successiva deve essere assunta non appena possibile. Se è quasi l'ora della dose successiva, la dose saltata non deve essere assunta e la dose successiva deve essere assunta all'ora prevista.

Durante gli studi clinici *pivotal* il miglioramento massimo è stato osservato entro le prime 24 settimane di trattamento. Se un paziente non mostra un beneficio terapeutico dopo 24 settimane, il trattamento deve essere riconsiderato. La risposta del paziente al trattamento deve essere valutata ad intervalli regolari.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve e moderata compromissione renale. La dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 mL al minuto, stimata secondo l'equazione di Cockcroft-Gault). Per la titolazione iniziale della dose in questa popolazione, si raccomanda di titolare apremilast utilizzando solo lo schema previsto per la mattina riportato nella Tabella 1 e di saltare le dosi del pomeriggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di apremilast nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Otezla è per uso orale. Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diarrea, nausea e vomito

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di diarrea grave, nausea e vomito associati all'uso di apremilast. La maggior parte degli eventi si è verificata nelle primissime settimane di trattamento. In alcuni casi i pazienti sono stati ricoverati. I pazienti con più di 65 anni possono essere più a rischio di complicanze. Se i pazienti sviluppano diarrea grave, nausea o vomito, l'interruzione del trattamento con apremilast può essere necessaria.

Disturbi psichiatrici

Apremilast è associato ad un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali insonnia e depressione. Casi di idea e comportamento suicida, incluso il suicidio, sono stati osservati in pazienti con o senza precedenti di depressione (vedere paragrafo 4.8). I rischi e i benefici dell'avvio o del proseguimento del trattamento con apremilast devono essere valutati attentamente qualora i pazienti riferiscano sintomi psichiatrici pregressi o in atto, o qualora sia previsto il trattamento concomitante con altri medicinali che possano causare eventi psichiatrici. I pazienti e le persone che prestano assistenza al paziente devono essere istruiti circa la necessità di notificare al medico prescrittore eventuali cambiamenti nel comportamento o nell'umore e di qualsiasi idea suicida. Se i pazienti hanno manifestato la comparsa o il peggioramento di sintomi psichiatrici, o idea suicida o è riscontrato un tentativo di suicidio, si raccomanda di interrompere il trattamento con apremilast.

Grave compromissione renale

La dose di Otezla deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottopeso

Nei pazienti sottopeso all'inizio del trattamento il peso corporeo deve essere monitorato regolarmente. In caso di calo ponderale inspiegabile e clinicamente significativo, questi pazienti devono essere valutati dal medico, che deve considerare la possibilità di sospendere il trattamento.

Contenuto di lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di rifampicina, un forte induttore del citocromo P450 3A4(CYP3A4), ha provocato una riduzione dell'esposizione sistemica di apremilast, che può comportare una perdita di efficacia di quest'ultimo. Pertanto, l'uso di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni) con apremilast non è raccomandato. La co-somministrazione di apremilast con dosi ripetute di rifampicina ha provocato una riduzione dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e della concentrazione sierica massima (C_{max}) di apremilast, rispettivamente del 72% e del 43% circa. L'esposizione ad apremilast diminuisce in caso di co-somministrazione con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina) e può comportare una riduzione della risposta clinica.

Negli studi clinici, apremilast è stato co-somministrato con terapia topica (inclusi corticosteroidi, shampoo al catrame di carbone e preparati per il cuoio capelluto a base di acido salicilico) e fototerapia UVB.

Non vi sono state interazioni clinicamente significative tra ketoconazolo e apremilast. Apremilast può essere co-somministrato con un potente inibitore del CYP3A4, come ketoconazolo.

Non vi sono state interazioni farmacocinetiche tra apremilast e metotrexato nei pazienti con artrite psoriasica. Apremilast può essere co-somministrato con metotrexato.

Non vi sono state interazioni farmacocinetiche tra apremilast e contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e norgestimato. Apremilast può essere co-somministrato con contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Prima di poter iniziare il trattamento deve essere escluso lo stato di gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci per prevenire la gravidanza durante il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di apremilast in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Apremilast è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Gli effetti di apremilast sulla gravidanza hanno incluso perdita embriofetale nei topi e nelle scimmie, riduzione del peso del feto e ritardo dell'ossificazione nei topi, a dosi superiori alla dose massima attualmente raccomandata per uso umano. Tali effetti non sono stati osservati quando l'esposizione negli animali è stata pari a 1,3 volte l'esposizione clinica (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Apremilast è stato rilevato nel latte delle femmine di topo nel periodo di lattazione (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se apremilast/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso, pertanto apremilast non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali condotti nel topo, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità nei maschi a livelli di esposizione pari a 3 volte

l'esposizione clinica e nelle femmine a livelli di esposizione pari a 1 volta l'esposizione clinica. Per i dati preclinici sulla fertilità vedere paragrafo 5.3.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Apremilast non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente con apremilast sono patologie gastrointestinali (GI), tra cui diarrea (15,7%) e nausea (13,9%). Queste reazioni avverse GI sono per lo più di lieve o moderata severità, con lo 0,3% dei casi di diarrea e lo 0,3% dei casi di nausea segnalati come gravi. Queste reazioni avverse GI si verificano in genere nelle prime 2 settimane di trattamento e si risolvono di solito entro 4 settimane. Le altre reazioni avverse più comunemente segnalate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (8,4%), cefalea (7,9%) e cefalea di tipo tensivo (7,2%), per la maggior parte di lieve-moderata severità.

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento durante le prime 16 settimane sono diarrea (1,7%) e nausea (1,5%) (frequenze basate sugli studi clinici di fase III).

Reazioni di ipersensibilità sono osservate con frequenza non comune (vedere paragrafo 4.3).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con apremilast sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e frequenza per tutte le reazioni avverse. All'interno di ciascuna SOC e classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse al farmaco sono state determinate sulla base dei dati derivati dal programma di sviluppo clinico di apremilast e dall'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è quella segnalata nel braccio apremilast dei quattro studi di fase III nella PsA (n = 1.945) o nei due studi di fase III nella psoriasi (PSOR) (n = 1.184) (la frequenza più elevata di entrambi i pool di dati è riportata nella Tabella 2).

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Riassunto delle reazioni avverse nell'artrite psoriasica (PsA) e/o nella psoriasi (PSOR)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Bronchite
		Infezione delle vie respiratorie superiori
		Nasofaringite*
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito*
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia Depressione
	Non comune	Idea e comportamento suicida

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Emicrania*
		Cefalea di tipo tensivo*
		Cefalea*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea*
		Nausea*
	Comune	Vomito*
		Dispepsia
		Movimenti intestinali frequenti
		Dolore dell'addome superiore*
		Malattia da reflusso gastroesofageo
	Non comune	Emorragia gastrointestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea Orticaria
	Non nota	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore dorsale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
Esami diagnostici	Non comune	Calo ponderale

* Almeno una di queste reazioni avverse è stata segnalata come grave

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi psichiatrici

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi non comuni di idea e comportamento suicida, mentre il suicidio riuscito è stato segnalato in fase post-marketing. I pazienti e le persone che prestano assistenza al paziente devono essere istruiti circa la necessità di notificare al medico prescrittore qualunque idea suicida (vedere paragrafo 4.4).

Calo ponderale

Il peso dei pazienti è stato misurato di routine negli studi clinici. Il calo ponderale medio osservato nei pazienti trattati per un periodo fino a 52 settimane con apremilast è stato di 1,99 kg. In totale, il 14,3% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale compreso tra il 5 e il 10%, mentre il 5,7% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale superiore al 10%. Nessuno di questi pazienti ha avuto conseguenze cliniche evidenti in conseguenza del calo ponderale. In totale lo 0,1% dei pazienti trattati con apremilast ha interrotto il trattamento a causa della reazione avversa calo ponderale.

Vedere l'avvertenza aggiuntiva al paragrafo 4.4 per i pazienti sottopeso all'inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Dall'esperienza post-marketing, i pazienti anziani di età ≥ 65 anni possono essere più a rischio di complicanze derivanti da diarrea grave, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

La sicurezza di apremilast non è stata valutata in pazienti affetti da PsA o PSOR con compromissione epatica.

Pazienti con compromissione renale

Negli studi clinici sulla PsA o PSOR, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con lieve compromissione renale è stato paragonabile a quello dei pazienti con funzione renale nella norma. Negli studi clinici, la sicurezza di apremilast non è stata valutata in pazienti affetti da PsA o PSOR con moderata o grave compromissione renale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Apremilast è stato studiato in soggetti sani a una dose giornaliera massima totale di 100 mg (somministrata come 50 mg, due volte al giorno) per 4,5 giorni senza evidenziare tossicità dose-limitanti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di tenere sotto osservazione il paziente al fine di rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire un idoneo trattamento sintomatico. In caso di sovradosaggio, si consiglia un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA32

Meccanismo d'azione

Apremilast, un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4), agisce a livello intracellulare per modulare una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori. La PDE4 è una PDE specifica per l'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) ed è la PDE dominante nelle cellule infiammatorie. L'inibizione della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di cAMP, che a sua volta provoca una sottoregolazione della risposta infiammatoria modulando l'espressione di TNF- α , IL-23, IL-17 e altre citochine infiammatorie. L'AMP ciclico modula inoltre i livelli di citochine antinfiammatorie, come IL-10. Questi mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori sono coinvolti nell'artrite psoriasica e nella psoriasi.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici condotti in pazienti con artrite psoriasica, apremilast ha modulato significativamente, senza inibire completamente, i livelli di proteine plasmatiche di IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 e TNF- α . Dopo 40 settimane di trattamento con apremilast, sono stati registrati una riduzione dei livelli di proteine plasmatiche di IL-17 e IL-23 e un aumento di IL-10. Negli studi clinici in pazienti con psoriasi, apremilast ha ridotto lo spessore della lesione sull'epidermide, l'infiltrazione di cellule infiammatorie e l'espressione dei geni pro-infiammatori, inclusi quelli per ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8.

Apremilast somministrato a dosi fino a 50 mg due volte al giorno non ha prolungato l'intervallo QT nei soggetti sani.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite psoriasica

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state valutate in 3 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), con disegno simile, in pazienti adulti con PsA attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti), nonostante un precedente trattamento con DMARD biologici o a basso peso molecolare. In totale 1.493 pazienti sono stati randomizzati e trattati con placebo, apremilast 20 mg o apremilast 30 mg, somministrati per via orale due volte al giorno.

I pazienti in questi studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Nello studio PALACE 3 per l'inclusione era richiesta inoltre una lesione cutanea psoriasica (di almeno 2 cm di diametro). Apremilast è stato usato in monoterapia (34,8%) o in associazione a dosi stabili di DMARD a basso peso molecolare (65,2%). I pazienti hanno ricevuto apremilast in associazione a uno o più dei seguenti farmaci: metotrexato (MTX, ≤ 25 mg/settimana, 54,5%), sulfasalazina (SSZ, ≤ 2 g/die, 9,0%) e leflunomide (LEF; ≤ 20 mg/die, 7,4%). Il trattamento concomitante con DMARD biologici, inclusi bloccanti del TNF, non era consentito. Nei tre studi sono stati arruolati pazienti con ogni sottotipo di PsA, incluse poliartrite simmetrica (62,0%), oligoartrite asimmetrica (26,9%), artrite articolare interfalangea distale (DIP) (6,2%), artrite mutilante (2,7%) e spondilite predominante (2,1%). Sono stati arruolati pazienti con entesopatia preesistente (63%) o dattilite preesistente (42%). In totale, il 76,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza solo con DMARD a basso peso molecolare, mentre il 22,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza con DMARD biologici, incluso il 7,8% che non aveva risposto a un precedente DMARD biologico. La durata mediana della PsA era di 5 anni. Sulla base del disegno dello studio, i pazienti in cui il numero di articolazioni dolenti e tumefatte non era migliorato di almeno il 20% sono stati considerati non-responder alla settimana 16. I pazienti trattati con placebo considerati non-responder sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1, in cieco, al trattamento con apremilast a una dose di 20 mg due volte al giorno o 30 mg due volte al giorno. Alla settimana 24 tutti i restanti pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con apremilast 20 o 30 mg, due volte al giorno. Dopo 52 settimane di trattamento, i pazienti hanno potuto continuare ad assumere apremilast 20 mg o 30 mg in aperto nell'ambito dell'estensione a lungo termine degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 per una durata totale del trattamento fino a 5 anni (260 settimane).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta *American College of Rheumatology* (ACR) 20 alla settimana 16.

Il trattamento con apremilast ha prodotto miglioramenti significativi dei segni e sintomi della PsA, valutati secondo i criteri di risposta ACR 20, rispetto al placebo, alla settimana 16. La percentuale di pazienti con risposte ACR 20/50/70 (negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, e i dati combinati per gli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), per apremilast 30 mg due volte al giorno alla settimana 16, sono riportati nella Tabella 3. Le risposte ACR 20/50/70 risultavano mantenute alla settimana 24.

Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, i tassi di risposta ACR 20/50/70 sono stati mantenuti fino alla settimana 52 negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 combinati (Figura 1).

Tabella 3. Percentuale di pazienti con risposte ACR negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e studi combinati alla settimana 16

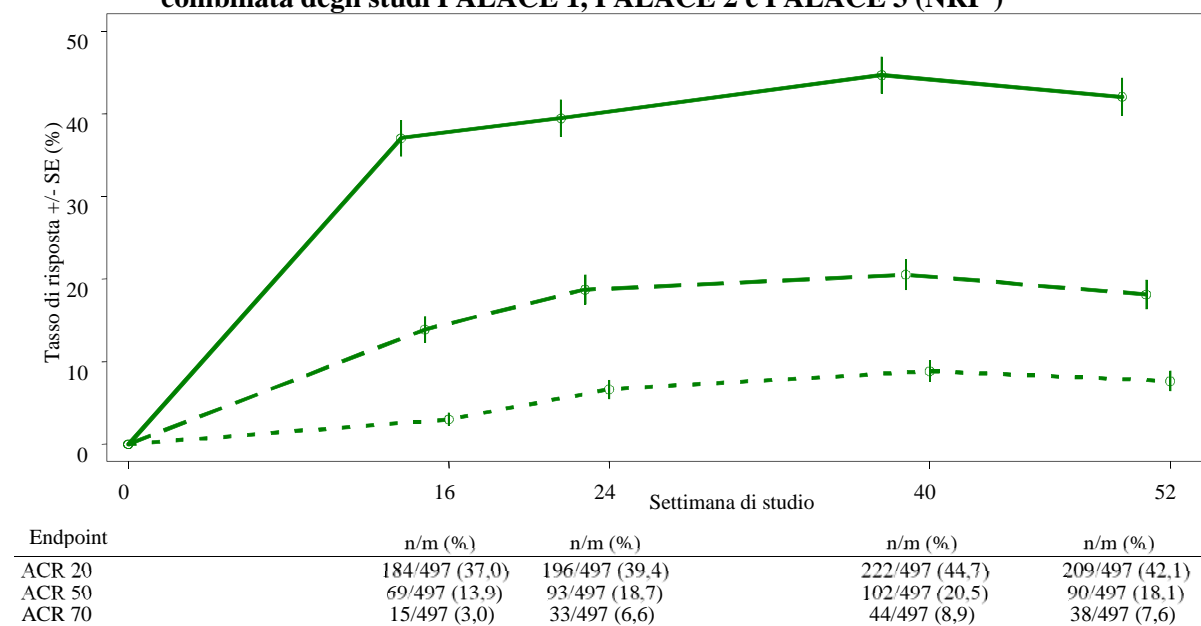
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		COMBINATI	
N ^a	Placebo +/- DMARD N=168	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARD N=168	Placebo +/- DMARD N=159	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARD N=162	Placebo +/- DMARD N=169	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARD N=167	Placebo +/- DMARD N=496	Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARD N=497
ACR 20 ^a								
Settimana 16	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
ACR 50								
Settimana 16	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
ACR 70								
Settimana 16	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

*p ≤ 0,01 per apremilast vs placebo

**p ≤ 0,001 per apremilast vs placebo

^aN è il numero di pazienti randomizzati e trattati

Figura 1 Percentuale di pazienti con risposta ACR 20/50/70 fino alla settimana 52 nell'analisi combinata degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 (NRI*)



*NRI: (Non Responder Imputation) imputazione dei non-responder. I soggetti che hanno interrotto lo studio prima del punto di rilevazione temporale e i soggetti che non avevano dati sufficienti per una determinazione definitiva dello stato di risposta al punto di rilevazione temporale sono calcolati come non-responder.

Tra i 497 pazienti inizialmente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 375 (75%) pazienti continuavano a seguire questo trattamento alla settimana 52. In questi pazienti, le risposte ACR 20/50/70 alla settimana 52 erano pari rispettivamente al 57%, 25% e 11%. Tra i 497 pazienti inizialmente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 375 (75%) pazienti sono stati arruolati negli studi di estensione a lungo termine e, di questi, 221 pazienti (59%) continuavano a

seguire questo trattamento alla settimana 260. Le risposte ACR sono state mantenute negli studi di estensione a lungo termine in aperto per un periodo fino a di 5 anni.

Le risposte osservate nel gruppo trattato con apremilast sono risultate simili nei pazienti che assumevano e nei pazienti che non assumevano DMARD, incluso MTX, in concomitanza. I pazienti trattati in precedenza con DMARD o medicinali biologici che hanno ricevuto apremilast hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 16 superiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo.

Risposte ACR simili sono state osservate in pazienti con diversi sottotipi di PsA, inclusa la DIP. Il numero di pazienti affetti dai sottotipi artrite mutilante e spondilite predominante era insufficiente per consentire una valutazione significativa.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, i miglioramenti nel punteggio dell'attività di malattia per 28 articolazioni (*Disease Activity Scale*, DAS28) misurata con la proteina C reattiva (CRP) e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto un criterio di risposta per la PsA (*PsA response criteria*, PsARC) modificato, sono stati maggiori nel gruppo apremilast rispetto al placebo alla settimana 16 (rispettivamente valore p nominale $p \leq 0,0004$, valore $p \leq 0,0017$). Questi miglioramenti risultavano mantenuti alla settimana 24. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, il punteggio DAS28(CRP) e la risposta PsARC sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

Alle settimane 16 e 24, nei pazienti trattati con apremilast sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica caratteristica dell'artrite psoriasica (ad es. numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni con dolore/indolenzimento, dattilite ed entesite) e nelle manifestazioni cutanee della psoriasi. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52. Negli studi di estensione in aperto, le risposte cliniche sono state mantenute negli stessi parametri dell'attività periferica e nelle manifestazioni cutanee della psoriasi per un periodo fino a 5 anni di trattamento.

Funzione fisica e qualità della vita correlata alla salute

I pazienti trattati con apremilast hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della funzione fisica, determinato in base alla variazione rispetto al basale nel questionario di valutazione dello stato di salute-indice di disabilità (*disability index of the health assessment questionnaire*, HAQ-DI), in confronto al placebo, alla settimana 16 negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e combinati. Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI risultavano mantenuti alla settimana 24.

Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, la variazione rispetto al basale nel punteggio HAQ-DI alla settimana 52 è stata pari a -0,333 nel gruppo apremilast 30 mg due volte al giorno in un'analisi combinata della fase in aperto degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 sono stati evidenziati miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute, misurata sulla base delle variazioni rispetto al basale della funzione fisica (*Physical Functioning*, PF) attraverso il questionario breve sullo stato di salute versione 2 (*Short Form Health Survey*, SF-36v2) e in base ai punteggi della valutazione funzionale relativa al trattamento nelle patologie croniche-affaticamento (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue), nei pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo, alle settimane 16 e 24. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, il miglioramento della funzione fisica e del punteggio FACIT-fatigue è stato mantenuto fino alla settimana 52. Negli studi di estensione in aperto, il miglioramento della funzione fisica, determinato in base all'HAQ-DI e al dominio SF36v2PF, e i punteggi FACIT-fatigue sono stati mantenuti per un periodo fino a 5 anni di trattamento.

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state valutate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2), in cui sono stati arruolati in totale 1.257 pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave, che presentavano un coinvolgimento $\geq 10\%$ della superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA), punteggio ≥ 12 allo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), valutazione globale statica da parte del medico (*static Physician Global Assessment*, sPGA) ≥ 3 (moderata o grave) e che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica.

Questi studi hanno avuto un disegno simile fino alla settimana 32. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 ad apremilast 30 mg due volte al giorno o al placebo per 16 settimane (fase controllata verso placebo), mentre dalla settimana 16 alla settimana 32 tutti i pazienti hanno ricevuto apremilast 30 mg due volte al giorno (fase di mantenimento). Durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato (settimane 32-52), i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast che avevano conseguito una riduzione di almeno il 75% nel punteggio PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) o una riduzione del 50% del punteggio PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 32 al placebo o ad apremilast 30 mg due volte al giorno. I pazienti nuovamente randomizzati al placebo e che avevano perso la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o che avevano perso il 50% del miglioramento PASI alla settimana 32 rispetto al basale (ESTEEM 2) sono stati nuovamente trattati con apremilast 30 mg due volte al giorno. I pazienti che non hanno conseguito la risposta PASI designata entro la settimana 32, o che erano stati inizialmente randomizzati al placebo, hanno continuato a ricevere apremilast fino alla settimana 52. L'uso di corticosteroidi topici a bassa potenza su viso, ascelle e inguine e di shampoo di catrame di carbone e/o preparati per il cuoio capelluto a base di acido salicilico era consentito per tutta la durata degli studi. Inoltre, alla settimana 32, ai soggetti che non avevano conseguito una risposta PASI-75 in ESTEEM 1 o una risposta PASI-50 in ESTEEM 2 è stato consentito l'utilizzo di terapie topiche per la psoriasi e/o fototerapia, in aggiunta al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno.

Dopo 52 settimane di trattamento, i pazienti hanno potuto continuare ad assumere apremilast 30 mg in aperto nell'ambito dell'estensione a lungo termine degli studi ESTEEM 1 e ESTEEM 2 per una durata totale del trattamento fino a 5 anni (260 settimane).

In entrambi gli studi, l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta PASI-75 alla settimana 16. L'endpoint secondario principale era la percentuale di pazienti che raggiungevano un punteggio sPGA di "cute chiara" (0) o "cute quasi chiara" (1) alla settimana 16.

Il punteggio PASI medio al basale era 19,07 (mediana 16,80) e la percentuale di pazienti con punteggio sPGA di 3 (moderato) e 4 (grave) al basale era rispettivamente del 70,0% e 29,8%, con un coinvolgimento della BSA medio al basale del 25,19% (mediana 21,0%). Circa il 30% di tutti i pazienti era stato sottoposto a precedente fototerapia e il 54% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica convenzionale e/o biologica per il trattamento della psoriasi (inclusi i fallimenti del trattamento), con il 37% sottoposto a precedente terapia sistemica convenzionale e il 30% sottoposto a precedente terapia biologica. Circa un terzo dei pazienti non aveva ricevuto precedente fototerapia, terapia sistemica convenzionale o biologica. In totale, il 18% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per artrite psoriasica.

La percentuale di pazienti che avevano conseguito risposte PASI-50, -75 e -90 e un punteggio sPGA di "cute chiara" (0) o "cute quasi chiara" (1) è presentata nella seguente Tabella 4. Il trattamento con apremilast ha prodotto un miglioramento significativo della psoriasi a placche da moderata a grave, come dimostrato dalla percentuale di pazienti con risposta PASI-75 alla settimana 16, rispetto al placebo. Alla settimana 16 si era evidenziato anche un miglioramento clinico misurato dalle risposte sPGA, PASI-50 e PASI-90. Inoltre, il trattamento con apremilast ha dimostrato un beneficio in diverse manifestazioni della psoriasi, quali prurito, onicopatia, coinvolgimento del cuoio capelluto e criteri relativi alla qualità della vita.

Tabella 4. Risposta clinica alla settimana 16 negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 (FAS a LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg due volte al giorno APR*	Placebo	30 mg due volte al giorno APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA^d “cute chiara” o “cute quasi chiara”, 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)
Variazione percentuale BSA^e (%) media ± DS	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Variazione del prurito VAS^f (mm), media ± DS	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ±35,46
Variazione del DLQI^g, media ± DS	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Variazione nell'SF-36 MCS^h, media ± DS	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ±10,498	2,58 ± 10,129

* p<0,0001 per apremilast vs placebo, eccetto per PASI 90 e variazione nell'SF-36 MCS in ESTEEM 2, dove i valori erano rispettivamente p=0,0042 e p=0,0078.

^a FAS = Full Analysis Set (analisi completa)

^b LOCF = Last Observation Carried forward (ultima osservazione disponibile)

^c PASI = Psoriasis Area and Severity Index

^d sPGA = static Physician Global Assessment (valutazione globale statica da parte del medico)

^e BSA = Body Surface Area (superficie corporea)

^f VAS = Visual Analog Scale (scala analogica visiva); 0 = migliore, 100 = peggiore

^g DLQI = Dermatology Life Quality Index (questionario sulla qualità della vita in dermatologia); 0 = migliore, 30 = peggiore

^h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

Il beneficio clinico di apremilast è stato dimostrato in diversi sottogruppi, definiti in base agli aspetti demografici al basale e alle caratteristiche cliniche della malattia al basale (inclusi durata della psoriasi e pazienti con anamnesi positiva per artrite psoriasica). Il beneficio clinico di apremilast è stato dimostrato anche indipendentemente dal precedente utilizzo di terapie farmacologiche per la psoriasi e dalla risposta a precedenti trattamenti per la psoriasi. Tassi di risposta simili sono stati osservati in tutti gli intervalli di peso.

La risposta ad apremilast è stata rapida, con miglioramenti significativamente maggiori in segni e sintomi della psoriasi, inclusi PASI, fastidio/dolore cutaneo e prurito, rispetto al placebo, entro la settimana 2. In generale, le risposte PASI sono state conseguite entro la settimana 16 e sono state mantenute fino alla settimana 32.

In entrambi gli studi, il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale è rimasto stabile durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato, per i pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 (Tabella 5).

Tabella 5. Persistenza dell'effetto tra i soggetti randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 0 e nuovamente randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 32 e fino alla settimana 52

	Punto di rilevazione temporale	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pazienti che hanno raggiunto PASI-75 alla settimana 32	Pazienti che hanno raggiunto PASI-50 alla settimana 32
Variazione percentuale del	Settimana 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Settimana 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42

	Punto di rilevazione temporale	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pazienti che hanno raggiunto PASI-75 alla settimana 32	Pazienti che hanno raggiunto PASI-50 alla settimana 32
PASI rispetto al basale, media (%) ± DS^a	Settimana 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Variazione del DLQI rispetto al basale, media ± DS^a	Settimana 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Settimana 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Settimana 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Percentuale di soggetti con PGA della psoriasi del cuoio capelluto (ScPGA) pari a 0 o 1, n/N (%)^b	Settimana 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Settimana 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Settimana 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Comprende i soggetti nuovamente randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 32 con un valore basale e un valore post-basale alla settimana di studio valutata.

^b N si basa sui soggetti con psoriasi del cuoio capelluto moderata o maggiore al basale che erano stati nuovamente randomizzati ad APR 30 due volte al giorno alla settimana 32. I soggetti con dati mancanti sono stati calcolati come non-responder.

Nello studio ESTEEM 1, circa il 61% dei pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 ha avuto una risposta PASI-75 alla settimana 52. Dei pazienti con almeno una risposta PASI-75 che erano stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 32 durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato (*Randomized Treatment Withdrawal Phase*), l'11,7% presentava una risposta PASI-75 alla settimana 52. Il tempo mediano alla perdita della risposta PASI-75 tra i pazienti nuovamente randomizzati al placebo è stato di 5,1 settimane.

Nello studio ESTEEM 2, circa l'80,3% dei pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 ha avuto una risposta PASI-50 alla settimana 52. Dei pazienti con almeno una risposta PASI-50 che erano stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 32, il 24,2% presentava una risposta PASI-50 alla settimana 52. Il tempo mediano alla perdita del 50% del miglioramento PASI alla settimana 32 è stato di 12,4 settimane.

Dopo la sospensione randomizzata della terapia alla settimana 32, circa il 70% dei pazienti dello studio ESTEEM 1 e il 65,6% dei pazienti dello studio ESTEEM 2 hanno riguadagnato la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o PASI-50 (ESTEEM 2) dopo la ripresa del trattamento con apremilast. In base al disegno dello studio, la durata del ri-trattamento era variabile ed era compresa tra 2,6 e 22,1 settimane.

Nello studio ESTEEM 1, ai pazienti randomizzati ad apremilast all'inizio dello studio che non avevano conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 32 è stato consentito di utilizzare terapie topiche concomitanti e/o fototerapia UVB tra le settimane 32 e 52. Di questi pazienti, il 12% ha conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 52 con apremilast più trattamento topico e/o fototerapia.

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi (riduzioni) della psoriasi ungueale, misurati in base alla variazione percentuale media rispetto al basale dell'indice di gravità della psoriasi ungueale (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, rispetto ai pazienti trattati con placebo, alla settimana 16 (rispettivamente $p < 0,0001$ e $p = 0,0052$). Ulteriori miglioramenti della psoriasi ungueale sono stati osservati alla settimana 32 nei pazienti trattati continuativamente con apremilast.

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno moderata (≥ 3), misurati in base alla percentuale di pazienti che raggiungono una valutazione globale da parte del medico sulla psoriasi del cuoio capelluto (*Scalp Psoriasis Physician's*

Global Assessment, ScPGA) di cute chiara (0) o psoriasi minima (1) alla settimana 16, sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$ per entrambi gli studi). I miglioramenti sono stati in genere mantenuti nei soggetti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 fino alla settimana 52 (Tabella 5).

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della qualità della vita, misurati in base al DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e all'SF-6v2MCS (*Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary*), sono stati dimostrati nei pazienti trattati con apremilast rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella 4). I miglioramenti nel DLQI sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nei soggetti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 (Tabella 5). Inoltre, nello studio ESTEEM 1, un miglioramento significativo dell'indice del *Work Limitations Questionnaire* (WLQ-25) è stato conseguito dai pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo.

Tra gli 832 pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, 443 pazienti (53%) sono stati arruolati negli studi di estensione in aperto di ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 e, di questi, 115 pazienti (26%) continuavano a seguire questo trattamento alla settimana 260. Per i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast negli studi di estensione in aperto ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, i miglioramenti sono stati mantenuti generalmente per quanto riguarda punteggio PASI, BSA interessata, prurito, onicopatia e criteri relativi alla qualità della vita per un periodo fino a 5 anni.

La sicurezza a lungo termine del trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno nei pazienti con artrite psoriasica e psoriasi è stata valutata per una durata totale del trattamento fino a 5 anni. L'esperienza a lungo termine negli studi di estensione in aperto con apremilast è stata generalmente paragonabile a quella degli studi di 52 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Apremilast è ben assorbito, con una biodisponibilità orale assoluta di circa il 73% e picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) che si verifica a un tempo mediano (t_{max}) di circa 2,5 ore. La farmacocinetica di apremilast è lineare, con un aumento proporzionale alla dose dell'esposizione sistemica nell'intervallo posologico da 10 a 100 mg/die. L'accumulo è minimo quando apremilast viene somministrato una volta al giorno ed è pari a circa il 53% nei soggetti sani e al 68% nei pazienti con psoriasi, in caso di somministrazione due volte al giorno. La co-somministrazione con cibo non altera la biodisponibilità; pertanto, apremilast può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche umane di apremilast è di circa il 68%. Il volume di distribuzione (V_d) apparente medio è di circa 87 L, indicando una distribuzione extravascolare.

Biotrasformazione

Apremilast viene ampiamente metabolizzato sia dalle vie mediate dal CYP sia dalle vie non mediate dal CYP, incluse ossidazione, idrolisi e coniugazione; ciò suggerisce l'improbabilità che l'inibizione di una singola via di clearance possa causare una marcata interazione farmaco-farmaco. Il metabolismo ossidativo di apremilast è mediato principalmente dal CYP3A4, con contributi di minore entità del CYP1A2 e CYP2A6. Apremilast è il principale componente in circolo dopo la somministrazione orale. Apremilast subisce un ampio metabolismo e solo il 3% e 7% del composto originario somministrato vengono recuperati nelle urine e nelle feci rispettivamente. Il principale metabolita inattivo in circolo è il glucuronide coniugato di apremilast *O*-demetilato (M12). Essendo apremilast un substrato del CYP3A4, l'esposizione ad apremilast è ridotta in caso di co-somministrazione con rifampicina, un forte induttore del CYP3A4.

In vitro apremilast non è un inibitore o induttore degli enzimi del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che la co-somministrazione di apremilast con substrati degli enzimi del CYP influisca sulla clearance e sull'esposizione dei principi attivi metabolizzati dagli enzimi del CYP.

In vitro apremilast è un substrato e un debole inibitore della P-glicoproteina ($IC_{50} > 50 \mu M$); tuttavia, non si prevede il verificarsi di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti mediate attraverso la P-gp.

In vitro apremilast ha un effetto inibitore minimo o assente ($IC_{50} > 10 \mu M$) sui trasportatori di anioni organici (*Organic Anion Transporter*, OAT) 1 e 3, sul trasportatore di cationi organici (*Organic Cation Transporter*, OCT) 2, sui polipeptidi trasportatori di anioni organici (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP) 1B1 e 1B3, o sulla proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, BCRP) e non è un substrato per questi trasportatori. Pertanto, sono improbabili interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti in caso di co-somministrazione di apremilast con farmaci che sono substrati o inibitori di questi trasportatori.

Eliminazione

La clearance plasmatica di apremilast è in media circa 10 L/h in soggetti sani, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 9 ore. Dopo la somministrazione orale di apremilast radiomarcato, circa il 58% e il 39% della radioattività si recuperano rispettivamente nelle urine e nelle feci, mentre circa il 3% e il 7% della dose radioattiva si recuperano sotto forma di apremilast rispettivamente nelle urine e nelle feci.

Pazienti anziani

Apremilast è stato studiato in soggetti sani giovani e anziani. L'esposizione nei soggetti anziani (da 65 a 85 anni di età) è circa il 13% più elevata nell'AUC e circa il 6% più elevata nella C_{max} per apremilast, rispetto ai soggetti giovani (da 18 a 55 anni di età). I dati di farmacocinetica nei soggetti di età superiore a 75 anni negli studi clinici sono limitati. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

Compromissione renale

Non esiste una differenza significativa nella farmacocinetica di apremilast tra i soggetti con lieve o moderata compromissione renale e i soggetti sani abbinati ($n = 8$ ciascuno). I risultati confermano che non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve e moderata compromissione renale. La dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno nei pazienti con grave compromissione renale (eGFR inferiore a $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$). In 8 soggetti con grave compromissione renale a cui era stata somministrata una dose singola di 30 mg di apremilast, l'AUC e la C_{max} di apremilast risultavano aumentate rispettivamente dell'89% e del 42%.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di apremilast e del suo principale metabolita M12 non è influenzata da una moderata o grave compromissione epatica. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute. Non vi sono evidenze di potenziale immunotossicità, irritazione cutanea o fototossicità.

Fertilità e primo sviluppo embrionale

In uno studio di fertilità su topi maschi, apremilast a dosi orali di 1, 10, 25 e 50 mg/kg/die non ha provocato effetti sulla fertilità maschile; la dose priva di effetti avversi osservati (*no observed adverse effect level*, NOAEL) per la fertilità maschile era superiore a 50 mg/kg/die, 3 volte l'esposizione clinica).

In uno studio combinato di fertilità e tossicità nello sviluppo embrionofetale, condotto in femmine di topo a dosi orali di 10, 20, 40 e 80 mg/kg/die, si sono osservati un prolungamento dei cicli estrali e un aumento del tempo di accoppiamento a una dose di 20 mg/kg/die e oltre; ciononostante, tutti i topi si sono accoppiati e nessun effetto è stato osservato sui tassi di gravidanza. La NOEL per la fertilità femminile era di 10 mg/kg/die (1,0 volte l'esposizione clinica).

Sviluppo embrionofetale

In uno studio combinato di fertilità e tossicità nello sviluppo embrionofetale condotto in femmine di topo a dosi orali di 10, 20, 40 e 80 mg/kg/die, il peso assoluto e/o relativo del cuore delle madri risultava aumentato a dosi di 20, 40 e 80 mg/kg/die. Aumento del numero di riassorbimenti precoci e riduzione del numero di tarsi ossificati sono stati osservati a 20, 40 e 80 mg/kg/die. Riduzione del peso fetale e ritardo dell'ossificazione dell'osso sovraoccipitale del cranio sono stati osservati a 40 e 80 mg/kg/die. La NOEL materna e per lo sviluppo nel topo era 10 mg/kg/die (1,3 volte l'esposizione clinica).

In uno studio di tossicità nello sviluppo embrionofetale condotto nelle scimmie, dosi orali di 20, 50, 200 e 1000 mg/kg/die hanno causato un aumento dose-correlato della perdita prenatale (aborti) a dosi di 50 mg/kg/die e oltre; nessun effetto correlato alla sostanza in esame nella perdita prenatale è stato osservato a 20 mg/kg/die (1,4 volte l'esposizione clinica).

Sviluppo prenatale e postnatale

In uno studio prenatale e postnatale, apremilast è stato somministrato per via orale a femmine di topo gravide a dosi di 10, 80 e 300 mg/kg/die dal giorno di gestazione (GG) 6 al giorno 20 di allattamento. Riduzione ed aumento del peso corporeo nella madre e un decesso associato a difficoltà nel parto sono stati osservati a 300 mg/kg/die. Segni fisici di tossicità materna associati al parto sono stati osservati inoltre in un topo a ciascuna delle dosi di 80 e 300 mg/kg/die. Aumento dei decessi della prole in fase perinatale e postnatale e ridotto peso corporeo della prole durante la prima settimana di allattamento sono stati osservati a ≥ 80 mg/kg/die ($\geq 4,0$ volte l'esposizione clinica). Non vi sono stati effetti correlati ad apremilast sulla durata della gravidanza, sul numero di femmine di topo gravide al termine del periodo di gestazione, sul numero di topi che hanno partorito, né effetti sullo sviluppo nella prole oltre il 7° giorno postnatale. È probabile che gli effetti sullo sviluppo della prole osservati durante la prima settimana del periodo postnatale fossero connessi alla tossicità per la prole correlata ad apremilast (riduzione del peso e della vitalità della prole) e/o alla mancanza di cure materne (incidenza più elevata di assenza di latte nello stomaco della prole). Tutti gli effetti sullo sviluppo sono stati osservati durante la prima settimana del periodo postnatale; nessun effetto correlato ad apremilast è stato osservato durante i restanti periodi pre- e post-svezzamento, inclusi i parametri di maturazione sessuale, comportamento, accoppiamento, fertilità e uterini. La NOEL nel topo per tossicità materna e generazione F1 è stata di 10 mg/kg/die (1,3 volte l'AUC clinica).

Studi di cancerogenicità

Gli studi di cancerogenicità condotti nei topi e nei ratti non hanno evidenziato cancerogenicità correlata al trattamento con apremilast.

Studi di genotossicità

Apremilast non è genotossico. Apremilast non ha indotto mutazioni in un test di Ames né aberrazioni cromosomiche in colture di linfociti del sangue periferico umano, in presenza o in assenza di attivazione metabolica. Apremilast non è risultato clastogenico in un test del micronucleo nel topo *in vivo*, a dosi fino a 2.000 mg/kg/die.

Altri studi

Non vi sono evidenze di potenziale immunotossicità, irritazione cutanea o fototossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato.

Film di rivestimento

Alcol (poli)vinilico
Titanio biossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)

Le compresse da 20 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172).

Le compresse da 30 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2_anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg compresse rivestite con film (confezione di avvio)

Blister in PVC/alluminio contenenti 27 compresse rivestite con film (4 compresse da 10 mg, 4 compresse da 20 mg, 19 compresse da 30 mg).

Otezla 30 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/alluminio contenenti 14_compresse rivestite con film, in confezioni da 56_e 168_compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg compresse rivestite con film (confezione per l'inizio del trattamento)
EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg compresse rivestite con film
EU/1/14/981/002 – confezione da 56 compresse
EU/1/14/981/003 – confezione da 168 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio contenente la confezione per l'inizio del trattamento (2 settimane)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 10 mg compresse rivestite con film
Otezla 20 mg compresse rivestite con film
Otezla 30 mg compresse rivestite con film
apremilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg, 20 mg o 30 mg di apremilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione per l'inizio del trattamento

Ogni confezione da 27 compresse rivestite con film per un regime di trattamento di 2 settimane contiene:

4 compresse rivestite con film da 10 mg
4 compresse rivestite con film da 20 mg
19 compresse rivestite con film da 30 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Settimana 1

Settimana 2

Giorno 1 - Giorno 7

Giorno 8 - Giorno 14

Sole come simbolo della dose al mattino

Luna come simbolo della dose alla sera

Per la dose giornaliera consultare l'astuccio

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/981/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister (informazioni stampate direttamente sull'astuccio con il blister senza scritta sigillato all'interno).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 10 mg compresse

Otezla 20 mg compresse

Otezla 30 mg compresse

apremilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 30 mg compresse rivestite con film
apremilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di apremilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/981/002 56 compresse rivestite con film
EU/1/14/981/003 168 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Otezla 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 30 mg compresse
apremilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Otezla 10 mg compresse rivestite con film
Otezla 20 mg compresse rivestite con film
Otezla 30 mg compresse rivestite con film
apremilast

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Otezla e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Otezla
3. Come prendere Otezla
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Otezla
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Otezla e a cosa serve

Cos'è Otezla

Otezla contiene il principio attivo "apremilast". Questo principio appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "inibitori della fosfodiesterasi 4", che aiutano a ridurre l'infiammazione.

A cosa serve Otezla

Otezla è usato per il trattamento degli adulti affetti dalle seguenti malattie:

- **Artrite psoriasica attiva** – se non è possibile utilizzare un altro tipo di medicinali chiamati "farmaci antireumatici modificanti la malattia" (DMARD) o se il trattamento con uno di questi medicinali è stato tentato, ma non è stato efficace.
- **Psoriasi a placche cronica da moderata a grave** – se non è possibile usare uno dei trattamenti seguenti o se uno di questi trattamenti è stato tentato, ma non è stato efficace:
 - fototerapia – un trattamento in cui certe aree della pelle sono esposte alla luce ultravioletta
 - terapia sistemica – un trattamento che interessa l'intero organismo anziché solo un'area, come "ciclosporina", "metotrexato" o "psoralene".

Che cos'è l'artrite psoriasica

La artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata da psoriasi, una malattia infiammatoria della pelle.

Che cos'è la psoriasi a placche

La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle che può causare chiazze rosse, squamose, spesse, con prurito e dolore sulla pelle e che può interessare anche il cuoio capelluto e le unghie.

Come agisce Otezla

L'artrite psoriasica e la psoriasi sono di solito malattie che durano tutta la vita e per le quali attualmente non esiste una cura. Otezla agisce riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo, chiamato "fosfodiesterasi 4", coinvolto nel processo di infiammazione. Riducendo

L'attività di questo enzima, Otezla può aiutare a controllare l'infiammazione associata all'artrite psoriasica e alla psoriasi e attenuare così i segni e i sintomi di queste condizioni cliniche.

Nell'artrite psoriasica il trattamento con Otezla produce un miglioramento del gonfiore e del dolore nelle articolazioni e può migliorare la funzione fisica generale.

Nella psoriasi, il trattamento con Otezla produce una riduzione delle placche psoriasiche sulla pelle e di altri segni e sintomi della malattia.

È stato dimostrato inoltre che Otezla migliora la qualità della vita dei pazienti affetti da psoriasi o artrite psoriasica. Ciò significa che l'impatto della malattia sulle attività quotidiane, sulle relazioni e su altri fattori sarebbe minore rispetto a prima.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Otezla

Non prenda Otezla

- se è allergico ad apremilast o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è o ritiene di poter essere in gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Otezla.

Sintomi di cui deve essere consapevole

Se il medico ritiene che lei sia sottopeso, e lei osserva un calo del peso corporeo involontario durante il trattamento con Otezla, consulti il medico.

Se ha problemi gravi ai reni, la dose raccomandata di Otezla è 30 mg **una volta al giorno (dose della mattina)**. Il medico le spiegherà come aumentare la dose quando inizia il trattamento con Otezla.

Prima di iniziare il trattamento con Otezla informi il suo medico se sta manifestando i sintomi di un peggioramento della depressione con pensiero o comportamento suicida, soprattutto se assume altri medicinali, dal momento che alcuni di essi potrebbero aumentare la probabilità di sviluppare questi effetti indesiderati. Inoltre lei o la persona che si prende cura di lei dovete informare immediatamente il suo medico circa eventuali cambiamenti del comportamento o dell'umore e di eventuali pensieri suicidi che potrebbe avere. Potrebbe anche soffrire di insonnia o avere un umore depresso.

Se sviluppa diarrea grave, nausea o vomito, consulti il medico.

Bambini e adolescenti

Otezla non è stato studiato nei bambini e adolescenti; pertanto, l'uso non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età uguale o inferiore a 17 anni.

Altri medicinali e Otezla

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i medicinali erboristici. Questo perché Otezla può influire sull'azione di altri medicinali e altri medicinali possono influire sull'azione di Otezla.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima di prendere Otezla se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- rifampicina – un antibiotico usato per la tubercolosi
- fenitoina, fenobarbital e carbamazepina – medicinali usati nel trattamento delle crisi convulsive o dell'epilessia
- erba di S. Giovanni – un medicinale erboristico per lievi forme di ansia e depressione.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Esistono informazioni limitate sugli effetti di Otezla nella gravidanza. Non deve iniziare una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale e deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Otezla.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Non deve usare Otezla durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Otezla non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Otezla contiene lattosio

Otezla contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Otezla

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

- Quando inizia ad assumere Otezla, riceverà una “confezione per l'inizio del trattamento”, contenente tutte le dosi elencate nella tabella seguente.
- La “confezione per l'inizio del trattamento” ha una chiara etichettatura per assicurare che prenda la compressa giusta al momento giusto.
- Il trattamento inizierà con una dose più bassa, che sarà aumentata gradualmente nel corso dei primi 6 giorni di trattamento.
- La “confezione per l'inizio del trattamento” conterrà anche compresse sufficienti per altri 8 giorni di trattamento alla dose raccomandata (giorni da 7 a 14).
- La dose raccomandata di Otezla è 30 mg due volte al giorno, una volta completata la fase di aumento graduale della dose: una dose da 30 mg alla mattina e una dose da 30 mg alla sera, a distanza di circa 12 ore, con o senza cibo.
- Questo corrisponde a una dose giornaliera totale di 60 mg. Entro la fine del giorno 6 lei avrà raggiunto questa dose raccomandata.
- Una volta raggiunta la dose raccomandata, prenderà solo la compressa da 30 mg nelle confezioni prescritte. Dovrà seguire questa fase di aumento graduale della dose solo una volta, anche se riprende il trattamento dopo un'interruzione.

Giorno	Dose della mattina	Dose della sera	Dose giornaliera totale
Giorno 1	10 mg (rosa)	Non prenda alcuna dose	10 mg
Giorno 2	10 mg (rosa)	10 mg (rosa)	20 mg
Giorno 3	10 mg (rosa)	20 mg (marrone)	30 mg
Giorno 4	20 mg (marrone)	20 mg (marrone)	40 mg
Giorno 5	20 mg (marrone)	30 mg (beige)	50 mg
Dal giorno 6 in poi	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Persone con gravi problemi renali

Se ha problemi gravi ai reni, la dose raccomandata di Otezla è 30 mg **una volta al giorno (dose della mattina)**. Il medico le spiegherà come aumentare la dose quando inizia il trattamento con Otezla.

Come e quando prendere Otezla

- Otezla è per uso orale.
- Ingerisca le compresse intere, preferibilmente con acqua.
- Può prendere le compresse con o senza cibo.
- Prenda Otezla circa alla stessa ora ogni giorno: una compressa alla mattina e una compressa alla sera.

Se le sue condizioni non sono migliorate dopo sei mesi di trattamento, consulti il medico.

Se prende più Otezla di quanto deve

Se prende più Otezla di quanto deve, consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Otezla

- Se dimentica di prendere una dose di Otezla, la prenda non appena se ne ricorda. Se è quasi l'ora della dose successiva, salti la dose dimenticata. Prenda la dose successiva all'ora prevista.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose..

Se interrompe il trattamento con Otezla

- Continui a prendere Otezla fino a quando il medico non le dice di interrompere il trattamento.
- Non interrompa il trattamento con Otezla senza avere consultato prima il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Sono stati segnalati casi non comuni di pensiero e comportamento suicida (incluso il suicidio). Informi immediatamente il suo medico qualora si manifestassero eventuali sensazioni di depressione, pensieri suicidi o comportamento suicida. Potrebbe anche soffrire di insonnia (comune) o avere un umore depresso (comune).

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- nausea

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- tosse
- mal di schiena
- vomito
- sensazione di stanchezza
- dolore allo stomaco
- perdita dell'appetito
- movimenti intestinali frequenti
- difficoltà a dormire (insonnia)
- indigestione o bruciore di stomaco
- mal di testa, emicrania o mal di testa di tipo tensivo
- infezione delle vie respiratorie superiori, come raffreddore, naso che cola, infezione dei seni nasali
- infiammazione e gonfiore dei canali presenti nei polmoni (bronchite)
- raffreddore comune (nasofaringite)
- depressione

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- eruzione cutanea
- orticaria
- perdita di peso
- reazione allergica
- sanguinamento nell'intestino o nello stomaco
- idea o comportamento suicida

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- reazione allergica grave (può comprendere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola, che può causare difficoltà a respirare o a deglutire)

Se lei ha 65 o più anni di età potrebbe essere più a rischio di complicanze derivanti da diarrea grave, nausea e vomito.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Otezla

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister o sull'astuccio o sulla scatola dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
- Non usi questo medicinale se nota danneggiamento o segni di manomissione della confezione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Otezla

- Il principio attivo è apremilast.
- Otezla 10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di apremilast.
- Otezla 20 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di apremilast.
- Otezla 30 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di apremilast.

- Gli altri componenti presenti nel nucleo della compressa sono cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica e magnesio stearato.
- Il film di rivestimento contiene alcol (poli)vinilico, titanio biossido (E171), macrogol (3350), talco e ossido di ferro rosso (E172).
- Le compresse rivestite con film da 20 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172).
- Le compresse rivestite con film da 30 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Otezla e contenuto della confezione

La compressa rivestita con film da 10 mg di Otezla è una compressa rivestita con film a forma di rombo, di colore rosa, con "APR" impresso su un lato e "10" sul lato opposto.

La compressa rivestita con film da 20 mg di Otezla è una compressa rivestita con film a forma di rombo, di colore marrone, con "APR" impresso su un lato e "20" sul lato opposto.

La compressa rivestita con film da 30 mg di Otezla è una compressa rivestita con film a forma di rombo, di colore beige, con "APR" impresso su un lato e "30" sul lato opposto.

Confezioni

- La confezione per l'inizio del trattamento è un astuccio pieghevole contenente 27 compresse rivestite con film: 4 compresse da 10 mg, 4 compresse da 20 mg e 19 compresse da 30 mg.
- La confezione standard per un mese contiene 56 compresse rivestite con film da 30 mg.
- La confezione standard per tre mesi contiene 168 compresse rivestite con film da 30 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Paesi Bassi

Produttore

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.