

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(ti) 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(ti) 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(ti) 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 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).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, așa cum se arată mai jos, în Tabelul 1. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia.

Tabelul 1: Programul de creștere treptată a dozei

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
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

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. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 24 săptămâni, 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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții 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).

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 la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. 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 ideație 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 ideației suicidare. În cazul în care pacienții manifestă simptome psihice noi sau agravarea acestora, ideație 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 cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți subponderali

Pacienților care sunt subponderali 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 inductori 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 inductori 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 metaboliții 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 femeile 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 sunt tulburările gastro-intestinale (GI), inclusiv diareea (15,7%) și greața (13,9%). Aceste reacții adverse gastro-intestinale sunt în mare parte ușoare până la moderate ca severitate, fiind raportate ca severe 0,3% din cazurile de diaree și 0,3% din cazurile de greață. Aceste reacții adverse gastro-intestinale apar, în general, în primele 2 săptămâni de tratament și se remit, de obicei, în decurs de 4 săptămâni. 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 care au dus la întreruperea tratamentului în primele 16 săptămâni de tratament au fost diareea (1,7%) și greața (1,5%) (frecvențe bazate pe studiile clinice de Fază III).

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții 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 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 = 1945) sau ale celor două studii de Fază III privind psoriazisul (n=1184) (cea mai mare frecvență provenită din oricare grup de date este prezentată în Tabelul 2).

Frecvențele sunt definite drept: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Rezumatul reacțiilor adverse în artrita psoriazică (APs) și/sau psoriazis (PSOR)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Bronșită
		Infecție a tractului respirator superior
		Rinofaringită*
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar*
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie Depresie
	Mai puțin frecvente	Ideație și comportament suicidar
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Migrenă*
		Cefalee determinată de hipertensiune*
		Cefalee*
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

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 și pct 4.4).

Scăderea greutății corporale

Greutatea pacienților a fost măsurată cu regularitate în cadrul studiilor clinice. Scăderea în greutate medie observată la pacienții 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.

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 vârsta ≥ 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 sau PSOR și insuficiență hepatică.

Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice privind APs sau PSOR, 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 sau PSOR și insuficiență renală moderată sau severă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 toxicitate 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 adenozin 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.

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, 1493 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 3. 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 3. Proporția de pacienți cu răspunsuri ACR în săptămâna 16 în cadrul studiilor PALACE 1, PALACE 2 și PALACE 3 și al studiilor grupate

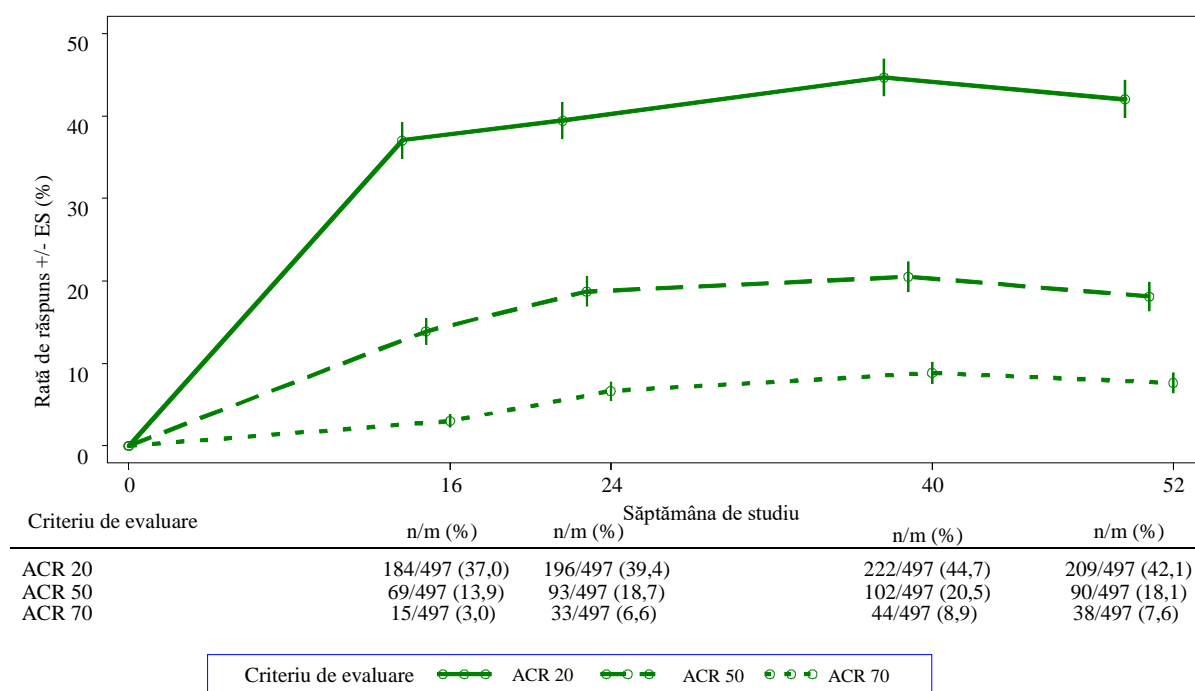
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>GRUPATE</u>	
	<u>Placebo +/- MARMB</u>	<u>Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB</u>	<u>Placebo +/- MARMB</u>	<u>Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB</u>	<u>Placebo +/- MARMB</u>	<u>Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB</u>	<u>Placebo +/- MARMB</u>	<u>Apremilast 30 mg de 2 ori pe zi +/- MARMB</u>
N ^a	<u>N=168</u>	<u>N=168</u>	<u>N=159</u>	<u>N=162</u>	<u>N=169</u>	<u>N=167</u>	<u>N=496</u>	<u>N=497</u>
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 nerăspuns. 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 nerăspunși.

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 (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.

Psoriazis

Siguranța și eficacitatea apremilastului au fost evaluate în două studii multicentrice, randomizate, bublu orb și placebo controlate (studiile ESTEEM 1 și ESTEEM 2), în care au fost înrolați, în total, 1257 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 4 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 4. 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)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg de 2 ori pe zi*	Placebo	APR 30 mg de 2 ori pe zi*
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 18 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 5).

Tabelul 5. 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
Proporția de subiecți cu	Săptămâna 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Săptămâna 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)

	Moment de	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacienți care au obținut PASI-75	Pacienți care au obținut
	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 nereșponzenți.

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 $p = 0,0052$). Îmbunătățirile 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 5).

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 4). Îmbunătățirile DLQI s-au menținut până în săptămâna 52 la subiecții care au fost randomizați din nou la apremilast în săptămâna 32 (Tabelul 5). 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 durată de 52 săptămâni.

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 (V_d) 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.

Insuficiență renală

Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica apremilastului între subiecții 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. Doza de apremilast se reduce la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG e mai mică de 30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ sau $Cl_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$). La 8 subiecți 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%.

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 (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 (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 1000 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 greutatei 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. Semnele 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 preînțarcare și postînțarcare, 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

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Blistere de PVC/Al conținând 27 comprimate filmate (4 x10 mg, 4x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg comprimate filmate

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

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

EU/1/14/981/001

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. FABRICANTUL RESPONSABIL 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. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Olanda

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**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate 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)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

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
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 7

Ziua 8 – 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

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
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 comprimat

Otezla 20 mg comprimat

Otezla 30 mg comprimat

apremilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celgene

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 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 COPILOR

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**

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
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 30 mg comprimate
apremilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Celgene

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”.

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, mâncărimea și porțiuni dureroase la nivelul pielii, putând să vă afecteze, de asemenea, scalpul și unghiile.

Cum funcționează Otezla

Artrita psoriazică și psoriazisul 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 și psoriazisul, reducând astfel semnele și simptomele acestor afecțiuni.

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

În psoriazis, tratamentul cu Otezla are ca rezultat o reducere a plăcilor psoriazice de la nivelul pielii și a altor semne și simptome ale bolii.

S-a demonstrat, de asemenea, că Otezla îmbunătățește calitatea vieții pacienților cu psoriazis sau artrită psoriazică. 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 (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Otezla, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Simptome de care trebuie să știți

Dacă medicul dumneavoastră consideră că sunteți subponderal și observați o scădere neintenționată a greutății corporale în timpul tratamentului cu Otezla, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți probleme severe cu rinichii, atunci doza recomandată de Otezla este de 30 mg **o dată pe zi (doza de dimineață)**. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să creșteți doza atunci când începeți să luați Otezla pentru prima dată.

Înainte de începerea tratamentului cu Otezla, informați medicul dumneavoastră dacă suferiți de simptome de agravare a depresiei, cu idei sau comportament de suicid, în special dacă luați alte medicamente suplimentare, deoarece unele dintre acestea ar putea crește probabilitatea de apariție a acestor efecte secundare. De asemenea, dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră trebuie să informați imediat medicul în cazul apariției oricăror modificări de comportament și a ideilor de suicid. De asemenea, este posibil să resimțiți somnolență sau stare depresivă.

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

Copii și adolescenți

Otezla nu a fost studiat la copii și adolescenți, prin urmare, utilizarea acestuia nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta de 17 ani și mai puțin.

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

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 toate dozele așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos.
- „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 pe parcursul primelor 6 zile de tratament.
- „Pachetul pentru perioada de inițiere a tratamentului” va conține, de asemenea, suficiente comprimate pentru încă 8 zile la doza recomandată (zilele 7 până la 14).
- Doza recomandată de Otezla este de 30 mg de două ori pe zi după finalizarea fazei de creștere treptată a dozei - 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. Până la sfârșitul zilei 6, veți atinge această doză recomandată.
- După atingerea dozei recomandate, veți primi numai comprimate cu concentrația de 30 mg în ambalajele care vă sunt prescrise. Va fi necesar să parcurgeți această etapă de creștere treptată a dozei numai o singură dată, chiar dacă reîncepeți tratamentul.

Ziua	Doza de dimineață	Doza de seară	Doza zilnică totală
Ziua 1	10 mg (roz)	Nu luați doză	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

Persoane care au probleme severe cu rinichii

Dacă aveți probleme severe cu rinichii, atunci doza recomandată de Otezla este de 30 mg **o dată pe zi (doza de dimineață)**. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să creșteți doza atunci când începeți să luați Otezla pentru prima dată.

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.

Anumite reacții adverse pot fi severe. Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de ideeație și comportament suicidal (inclusiv suicid). Anunțați imediat medicul dumneavoastră de apariția sentimentelor de depresie, a ideilor sau comportamentului suicidal. De asemenea, este posibil să resimțiți somnolență (frecvent) sau stare depresivă (frecvent).

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

- diaree
- greață

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
- cefalee, migrene sau cefalee legată de hipertensiunea arterială

- infecții ale tractului respirator superior, cum ar fi răceala, nasul înfundat, infecția sinusurilor
- inflamația și umflarea căilor aeriene din plămâni (bronșită)
- răceală obișnuită (rinofaringită)
- depresie

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
- ideeație 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.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate 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

- Pachetul pentru perioada de inițiere a tratamentului este o cutie pliabilă tip portofel care conține 27 comprimate filmate: 4 x comprimate de 10 mg, 4 x comprimate de 20 mg și 19 x comprimate de 30 mg.
- Ambalajul standard pentru o lună de tratament conține 56 x comprimate filmate de 30 mg.
- Ambalajul standard pentru trei luni de tratament conține 168 x comprimate filmate de 30 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Olanda

Fabricantul

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Olanda

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>.