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*, DMARDs), 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 (PSOR) 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).

Psoriasi pediatrica

Otezla è indicato per il trattamento della psoriasi a placche, da moderata a grave, in bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni e di peso non inferiore a 20 kg e che sono candidati alla terapia sistemica.

Malattia di Behçet

Otezla è indicato per il trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Pazienti adulti con artrite psoriasica, psoriasi o malattia di Behçet

Per i pazienti adulti, la dose raccomandata di apremilast è di 30 mg, assunta per via orale, due volte al giorno. È previsto uno schema di titolazione iniziale, come riportato nella tabella 1 seguente.

Tabella 1. Schema di titolazione della dose per i pazienti adulti

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

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a grave

Per i pazienti pediatrici, di età pari o superiore a 6 anni, con psoriasi a placche, da moderata a grave, la dose raccomandata di apremilast è basata sul peso corporeo. Per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 20 kg e inferiore a 50 kg, la dose raccomandata di apremilast è di 20 mg, assunti per via orale, due volte al giorno e per i pazienti pediatrici di peso minimo di 50 kg è di 30 mg, assunti per via orale, due volte al giorno, sulla base dello schema di titolazione iniziale mostrato di seguito nella tabella 2.

Tabella 2. Schema di titolazione della dose per i pazienti pediatrici

Peso corporeo	Giorno 1	Giorno 2		Giorno 3		Giorno 4		Giorno 5		Giorno 6 e successivi	
	Mattina	Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera	Mattina	Sera
Da 20 kg e inferiore a 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
50 kg o più	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Tutte le indicazioni (psoriasi in adulti e bambini, artrite psoriasica, malattia di Behçet)

Dopo la titolazione iniziale non è richiesta una nuova titolazione.

La dose raccomandata di apremilast, due volte al giorno, deve essere assunta a distanza di circa 12 ore (mattina e sera), senza limitazioni per quanto riguarda l'assunzione di cibo.

Se i pazienti saltano una dose, la dose successiva deve essere assunta 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 registrativi il miglioramento massimo è stato osservato entro le prime 24 settimane di trattamento per la PsA e la psoriasi ed entro le prime 12 settimane di trattamento per la malattia di Behçet (BD). Se un paziente non mostra un beneficio terapeutico dopo questo periodo di tempo, 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

Pazienti adulti con artrite psoriasica, psoriasi o malattia di Behçet

Nei pazienti adulti, con lieve e moderata compromissione renale, non è necessario un adeguamento della dose. Nei pazienti adulti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 mL al minuto, stimata secondo l'equazione di Cockcroft-Gault), la dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg, una volta al giorno. 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 della sera (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici con psoriasi da moderata a grave
Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni, con lieve o moderata compromissione renale, non è necessario un adeguamento della dose. Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni, con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 mL al minuto, stimata secondo l'equazione di Cockcroft-Gault), è raccomandato l'adeguamento della dose. Per i pazienti pediatrici di peso non inferiore a 50 kg, la dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg, una volta al giorno, e per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg, a 20 mg, una volta al giorno. In tali gruppi, per la titolazione iniziale della dose, si raccomanda di titolare apremilast utilizzando solo lo schema previsto per la mattina, indicato nella tabella 2 riportata sopra, per la categoria di peso corporeo appropriata e di saltare le dosi della sera.

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

Popolazione pediatrica
Nei bambini con psoriasi a placche da moderata a grave, di età inferiore a 6 anni o di peso corporeo inferiore a 20 kg, oppure per altre indicazioni pediatriche, la sicurezza e l'efficacia di apremilast 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 principio attivo 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 di età pari o superiore ai 65 anni possono essere a più alto rischio di complicanze. Se i pazienti sviluppano diarrea grave, nausea o vomito, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con apremilast.

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

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

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni, con grave compromissione renale, di peso minimo di 50 kg, la dose deve essere ridotta a 30 mg, una volta al giorno, mentre per i pazienti pediatrici di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg, a 20 mg, una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottopeso

Nei pazienti sottopeso e nei pazienti pediatrici con un indice di massa corporea da borderline a basso, 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 è diminuita 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 dei topi nel periodo di lattazione (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se apremilast o i suoi 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

Negli adulti con PsA e psoriasi, le reazioni avverse più comunemente segnalate con apremilast sono disturbi gastrointestinali (GI), incluse diarrea (15,7%) e nausea (13,9%). Le altre reazioni avverse più comunemente segnalate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (8,4%), cefalea (7,9%) e cefalea muscolotensiva (7,2%), e sono principalmente di gravità da lieve a moderata.

Negli adulti con BD, le reazioni avverse al farmaco riferite più comunemente con apremilast sono diarrea (41,3%), nausea (19,2%), mal di testa (14,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (11,5%), dolore addominale alto (8,7%), vomito (8,7%) e dolore dorsale (7,7%) e sono principalmente di gravità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse gastrointestinali si sono generalmente manifestate entro le prime 2 settimane di trattamento e, di solito, si sono risolte entro 4 settimane.

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti 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.

Nei pazienti adulti, le reazioni avverse al farmaco sono state determinate sulla base dei dati derivati dal programma di sviluppo clinico di apremilast e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è quella segnalata nei bracci 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) e nello studio di fase III nella BD (n = 207). La frequenza più elevata dall'unione (pool) di dati, è riportata nella tabella 3.

La frequenza è definita come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Riassunto delle reazioni avverse nell'artrite psoriasica (PsA), nella psoriasi (PSOR) e nella malattia di Behçet (BD)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori[a]
	Comune	Bronchite
		Nasofaringite*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto*
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
		Depressione
	Non comune	Idea e comportamento suicida
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea*, [a]
	Comune	Emicrania*
		Cefalea muscolotensiva*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea*
		Nausea*
	Comune	Vomito*
		Dispepsia
		Defecazioni frequenti
		Dolore addominale alto*
		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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
Esami diagnostici	Non comune	Calo ponderale

* Almeno una di queste reazioni avverse è stata segnalata come grave
[a] Frequenza riportata come comune in PSA e psoriasi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi psichiatrici
Negli studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi non comuni di idea e comportamento suicida, mentre il suicidio compiuto è stato segnalato successivamente all'immissione in commercio. 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).

Riduzione del peso corporeo
Il peso dei pazienti è stato misurato di routine negli studi clinici. Il calo ponderale medio osservato nei pazienti adulti affetti da PsA e psoriasi trattati 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 relativa al calo ponderale. La perdita di peso media osservata nei pazienti adulti con BD trattati con apremilast per 52 settimane è stata di 0,52 kg. Un totale di 11,8% di pazienti che ha ricevuto apremilast ha osservato una perdita di peso tra il 5-10% mentre nel 3,8% dei pazienti che ha ricevuto apremilast è stata osservata una perdita di peso superiore al 10%. Nessuno di questi pazienti

ha avuto conseguenze cliniche evidenti dalla perdita di peso. Nessuno dei pazienti ha interrotto lo studio a causa della reazione avversa relativa al 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, psoriasi o BD con compromissione epatica.

Pazienti con compromissione renale
Negli studi clinici sulla PsA, psoriasi o BD, 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, psoriasi o BD con moderata o grave compromissione renale.

Pazienti pediatrici
La sicurezza di apremilast è stata valutata in uno studio clinico di 52 settimane, condotto in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (studio SPROUT). Il profilo di sicurezza di apremilast osservato durante lo studio era coerente con quello stabilito in precedenza in pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave.

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'adenosina 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-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, 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. Negli studi clinici nei pazienti con malattia di Behçet, trattati con apremilast, vi è stata una significativa associazione positiva tra la variazione del TNF-alfa nel plasma e l'efficacia clinica, come misurato dal numero di ulcere orali.

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 DMARDs 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 DMARDs 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 DMARDs 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 dell'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 DMARDs a basso peso molecolare, mentre il 22,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza con DMARDs 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 4. Le risposte ACR 20/50/70 risultavano mantenute alla settimana 24.

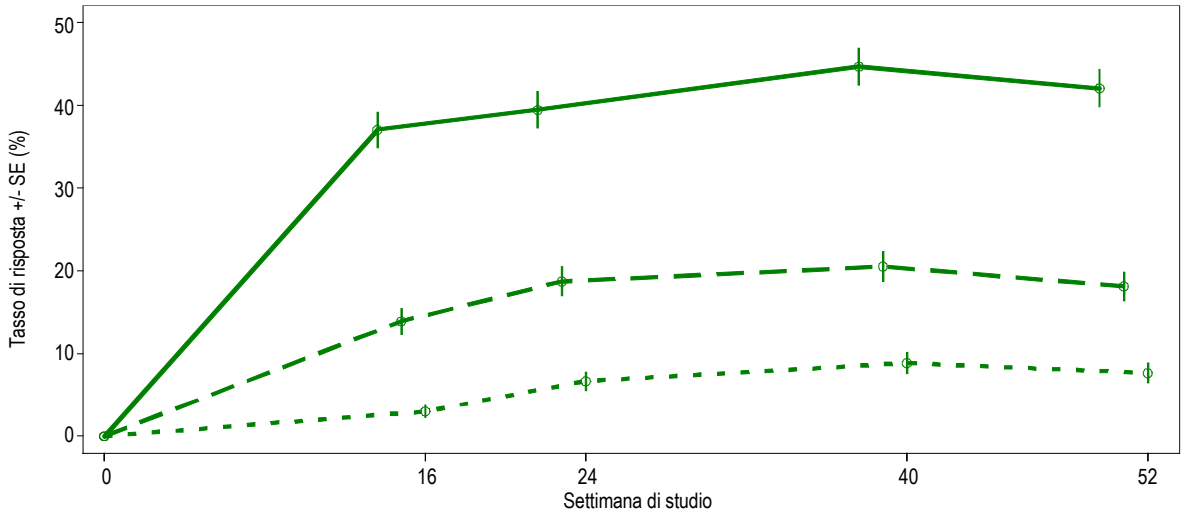
Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno, i tassi di risposta ACR 20/50/70 sono stati mantenuti fino alla settimana 52 negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 combinati (figura 1).

Tabella 4. 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 +/- DMARDs N = 168**	**Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs N = 168**	**Placebo +/- DMARDs N = 159**	**Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs N = 162**	**Placebo +/- DMARDs N = 169**	**Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs N = 167**	**Placebo +/- DMARDs N = 496**	**Apremilast 30 mg due volte al giorno +/- DMARDs 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%

*$p \leq 0,01$ per apremilast vs placebo
**$p \leq 0,001$ per apremilast vs placebo
[a] N 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*)



Endpoint	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)

Endpoint ACR 20 ACR 50 ACR 70

*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 DMARDs, incluso MTX, in concomitanza. I pazienti trattati in precedenza con DMARDs 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) con la proteina C reattiva (CRP) e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto modifiche del Criterio di Risposta per la PsA (*PsA Response Criteria*, PsARC), sono stati maggiori nel gruppo apremilast rispetto al placebo alla settimana 16 (rispettivamente p-value 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 negli adulti
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 ≥ 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 0 "cute libera da segni" o di 1 "cute quasi libera da segni" 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 raggiunto la risposta PASI-50, -75 e -90 e un punteggio sPGA di 0 "cute libera da segni" o di 1 "cute quasi libera da segni" è presentata nella seguente tabella 5. 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 5. Risposta clinica alla settimana 16 negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 (FAS[a], LOCF[b])

	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 libera da segni" o "cute quasi libera da segni", 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 6).

Tabella 6. 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 PASI rispetto al basale, media (%) ± DS[a]	Settimana 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Settimana 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	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) uguale a 0 "cute libera da segni" o 1 "psoriasi minima" 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 6).

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-36v2MCS (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 5). I miglioramenti nel DLQI sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nei soggetti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 (tabella 6). 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.

Psoriasi pediatrica
È stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (SPROUT) in 245 soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (inclusi), con psoriasi a placche, da moderata a grave, che erano candidati per la fototerapia o la terapia sistemica. I soggetti arruolati presentavano un punteggio sPGA ≥ 3 (malattia moderata o grave), un coinvolgimento della BSA ≥ 10% e un punteggio PASI ≥ 12, con psoriasi non adeguatamente controllata dalla terapia topica o inappropriata per la terapia topica.

I soggetti sono stati randomizzati nel rapporto 2:1 a ricevere apremilast (n = 163) o placebo (n = 82) per 16 settimane. I soggetti di peso compreso tra 20 kg e < 50 kg, al basale, hanno ricevuto apremilast 20 mg, due volte al giorno, o placebo due volte al giorno, e i soggetti di peso ≥ 50 kg, al basale, hanno ricevuto apremilast 30 mg, due volte al giorno, o placebo due volte al giorno. Alla 16ª settimana, il gruppo placebo è passato a ricevere apremilast (ad una dose sulla base del peso corporeo) e il gruppo apremilast ha continuato ad assumere il farmaco (sulla base dell'assegnazione della dose originaria) fino alla 52ª settimana. Ai soggetti era consentito l'uso di corticosteroidi topici o deboli a bassa potenza su viso, ascelle e inguine e prodotti idratanti cutanei non medicati solo per le lesioni corporee.

L'obiettivo primario *(primary endpoint)* era la percentuale di soggetti che raggiungevano alla 16ª settimana, una risposta sPGA (definita da un punteggio di "cute libera da segni" [0] o di "cute quasi libera da segni" [1], con almeno una riduzione di 2 punti dal basale). L'obiettivo secondario *(secondary endpoint)* principale era la percentuale di soggetti che raggiungevano, alla 16ª settimana, una risposta PASI-75 (una riduzione di almeno il 75% del punteggio PASI dal basale). Altri obiettivi (*endpoints*) alla 16ª settimana includevano le percentuali di soggetti che raggiungevano una risposta PASI-50 (una riduzione di almeno il 50% del punteggio PASI dal basale), una risposta PASI-90 (una riduzione di almeno il 90% del punteggio PASI dal basale) e una risposta CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) (punteggio CDLQI totale di 0 o 1), una variazione percentuale dal basale nella BSA coinvolta, una variazione dal basale nel punteggio PASI e una variazione dal basale nel punteggio CDLQI totale.

L'età dei soggetti arruolati era compresa tra 6 e 17 anni, con un'età mediana di 13 anni; il 41,2% dei soggetti era di età compresa tra 6 e 11 anni e il 58,8% dei soggetti era di età compresa tra 12 a 17 anni. Il valore basale medio della BSA coinvolta era del 31,5% (mediana 26,0%), il punteggio PASI basale medio era 19,8 (mediana 17,2) e le percentuali di soggetti con un punteggio sPGA di 3 (moderato) e 4 (grave), al basale, erano, rispettivamente, del 75,5% e del 24,5%. L'82,9% dei soggetti arruolati non aveva ricevuto, in precedenza, una terapia sistemica convenzionale , l'82,4% non aveva ricevuto fototerapia in precedenza e il 94,3% era *naïve* ai medicinali biologici.

I risultati di efficacia alla 16ª settimana sono presentati nella tabella 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a grave (popolazione ITT), alla 16ª settimana

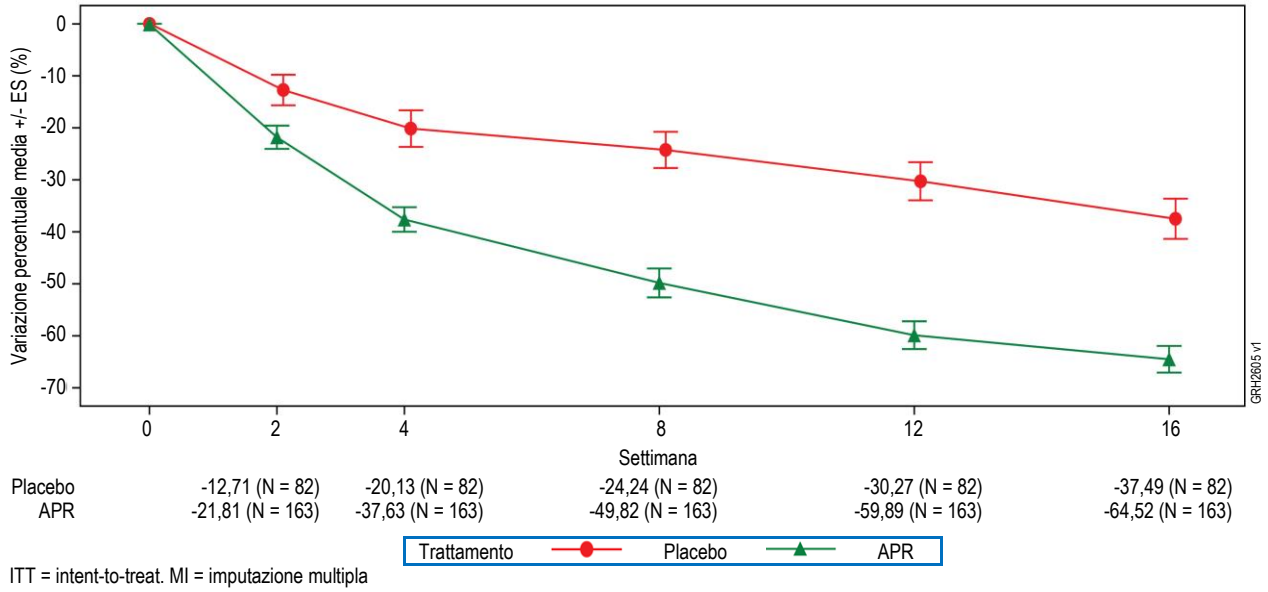
	SPROUT	
Obiettivo *(Endpoint)*[a]	**Placebo**	**Apremilast**
Numero di soggetti randomizzati	**N = 82**	**N = 163**
Risposta sPGA[b]	11,5%	33,1%
Risposta PASI-75[b]	16,1%	45,4%
Risposta PASI-50[b]	32,1%	70,5%
Risposta PASI-90[b]	4,9%	25,2%
Variazione percentuale della BSA coinvolta, dal basale[c]	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Variazione nel punteggio CDLQI, dal basale[c, d]	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Numero di soggetti con punteggio CDLQI, al basale ≥ 2	**N = 76**	**N = 148**
Risposta CDLQI[b]	31,3%	35,4%

BSA = superficie corporea; CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index* (Indice di qualità della vita dermatologica nei bambini); ITT = *Intention to treat (Intenzione a trattare)*; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index* (Indice dell'area e della gravità della psoriasi); sPGA = *Static Physician Global Assessment* (Valutazione globale statica da parte del medico);

[a] Apremilast 20 o 30 mg due volte al giorno rispetto al placebo alla 16ª settimana; valore p < 0,0001 per la risposta sPGA e la risposta PASI-75, valore *p* nominale < 0,01 per tutti gli altri obiettivi *(endpoints)*, tranne la risposta CDLQI (valore *p* nominale 0,5616)
[b] Percentuale di soggetti che raggiungevano la risposta
[c] Media dei minimi quadrati +/- errore standard
[d] 0 = punteggio migliore, 30 = punteggio peggiore

Nei soggetti trattati con apremilast e nei soggetti trattati con placebo durante la fase controllata con placebo, la variazione percentuale media nel punteggio PASI totale, dal basale, è presentata nella figura 2.

Figura 2. Variazione percentuale media nel punteggio PASI totale fino alla 16ª settimana, dal basale (popolazione ITT; MI)



ITT = intent-to-treat. MI = imputazione multipla

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast, la risposta sPGA, la risposta PASI-75 e gli altri obiettivi *(endpoints)* raggiunti alla 16ª settimana, sono stati mantenuti fino alla 52ª settimana.

Malattia di Behçet

La sicurezza e l'efficacia di apremilast sono state valutate in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo (RELIEF) in pazienti adulti con malattia di Behçet attiva (BD) con ulcere orali. I pazienti erano stati trattati in precedenza con almeno un medicinale non biologico per la BD per le ulcere orali ed erano stati candidati per la terapia sistemica. Trattamenti concomitanti per la BD non erano permessi. La popolazione in esame soddisfaceva i criteri dell'*International Study Group* (ISG [Gruppo di studio internazionale]) per la BD con un'anamnesi di lesioni cutanee (98,6%), ulcere genitali (90,3%), manifestazioni muscoloscheletriche (72,5%), oculari (17,4%), del sistema nervoso centrale (9,7%) o gastrointestinali (9,2%), epididimite (2,4%) e coinvolgimento vascolare (1,4%). I pazienti con BD grave, ossia quelli con coinvolgimento attivo degli organi principali (ad esempio con meningoencefalite o aneurisma dell'arteria polmonare) erano esclusi.

Un totale di 207 pazienti con BD sono stati randomizzati 1:1 per ricevere apremilast 30 mg due volte al giorno (n = 104) o placebo (n = 103) per 12 settimane (fase controllata con placebo) e dalla settimana 12 alla 64 tutti i pazienti hanno ricevuto apremilast 30 mg due volte al giorno (fase di trattamento attivo). I pazienti avevano un'età compresa tra 19 e 72 anni, con una età media di 40 anni. La durata media della BD è stata 6,84 anni. Tutti i pazienti presentavano un'anamnesi di ulcere orali ricorrenti con almeno 2 ulcere orali allo screening e alla randomizzazione: le conte medie di ulcere orali al basale sono state 4,2 e 3,9 nei bracci apremilast e placebo, rispettivamente.

L'endpoint primario era l'Area Sotto la Curva (AUC) del numero di ulcere orali dal basale fino alla settimana 12. Gli endpoint secondari comprendevano altre misure delle ulcere orali: dolore dell'ulcera

orale secondo la Scala Analogica Visiva (VAS), percentuale di pazienti liberi da ulcere orali (risposta completa), tempo di insorgenza della risoluzione dell'ulcera orale e percentuale di pazienti che ottengono la risoluzione delle ulcere orali entro la settimana 6 e che rimangono liberi da ulcere orali, a ogni visita, per almeno altre 6 settimane durante la fase di trattamento controllato con placebo, della durata di 12 settimane. Altri endpoint comprendevano il punteggio relativo all'attività della sindrome di Behçet (*Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), il modulo relativo all'attività attuale di BD (*Current Activity Form* - BDCAF), incluso il punteggio dell'indice di attività attuale di BD (*Current Activity Index* - BDCAI), la percezione del paziente relativa all'attività della malattia, la percezione complessiva del medico dell'attività della malattia e il questionario sulla qualità della vita con BD (*Quality of Life Questionnaire* -BD QoL).

Misurazione delle ulcere orali

Apremilast 30 mg due volte al giorno ha determinato un miglioramento significativo nelle ulcere orali, come dimostrato dalla AUC per il numero di ulcere orali, dal basale fino alla settimana 12 ($p < 0,0001$), rispetto al placebo.
Miglioramenti significativi in altre misure delle ulcere orali sono stati dimostrati alla settimana 12.

Tabella 8. Risposta clinica delle ulcere orali alla settimana 12 in RELIEF (popolazione ITT)

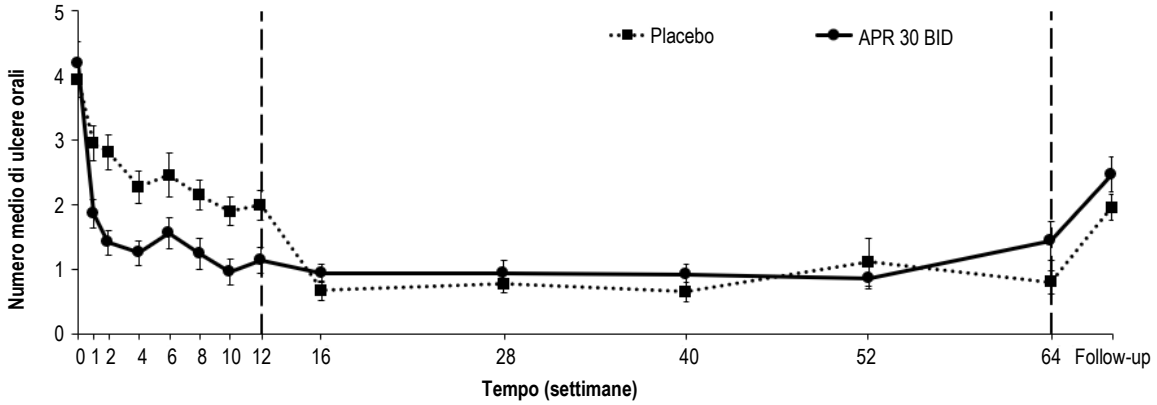
Endpoint[a]	**Placebo N = 103**	**Apremilast 30 mg BID N = 104**
AUC[b] per il numero delle ulcere orali dal basale fino alla settimana 12 (IM)	Variazione Media LS 222,14	Variazione Media LS 129,54
Variazione del dolore delle ulcere orali dal basale come misurata mediante VAS[c] alla settimana 12 (MMRM)	Media LS -18,7	Media LS -42,7
Percentuale di soggetti che ottengono la risoluzione delle ulcere orali (liberi da ulcere orali) entro la settimana 6 e che rimangono liberi da ulcere orali a ogni visita per almeno 6 settimane aggiuntive durante la fase di trattamento controllato con placebo, della durata di 12 settimane	4,9%	29,8%
Tempo mediano (settimane) di risoluzione dell'ulcera orale durante la fase di trattamento controllato con placebo	8,1 settimane	2,1 settimane
Percentuale di soggetti con risposta completa dell'ulcera orale alla settimana 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Percentuale di soggetti con risposta parziale dell'ulcera orale[d] alla settimana 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT=intent to treat; LS=minimi quadrati; MI=imputazione multipla; MMRM=modello a effetti misti per le misure ripetute; NRI=imputazione senza risposta; BID=due volte al giorno.
[a] valore p <0,0001 per tutti gli apremilast vs. placebo
[b] AUC= Area Sotto la Curva.
[c] VAS= Scala Analogica Visiva; 0 = nessun dolore, 100 = peggior dolore possibile.
[d] Risposta parziale delle ulcere orali=numero delle ulcere orali ridotto del ≥ 50% dopo il basale (analisi esplorativa); valore p nominale: <0,0001

Tra 104 pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, 75 pazienti (circa il 72%) sono rimasti in questo trattamento alla settimana 64. Una significativa riduzione nel numero medio delle ulcere orali e del dolore dell'ulcera orale è stata osservata nel braccio di trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno rispetto al gruppo di trattamento con placebo in occasione di ciascuna visita, già dalla settimana 1 fino alla settimana 12, per il numero di ulcere orali ($p \leq 0,0015$) e per il dolore dell'ulcera orale ($p \leq 0,0035$). Tra i pazienti che sono stati trattati in modo continuativo con apremilast e sono rimasti nello studio, i miglioramenti nelle ulcere orali e nella riduzione del dolore dell'ulcera orale sono stati mantenuti fino alla settimana 64 (figure 3 e 4).

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno che sono rimasti nello studio, le percentuali di pazienti con risposta completa e risposta parziale delle ulcere orali sono state mantenute fino alla settimana 64 (53,3% e 76,0% rispettivamente).

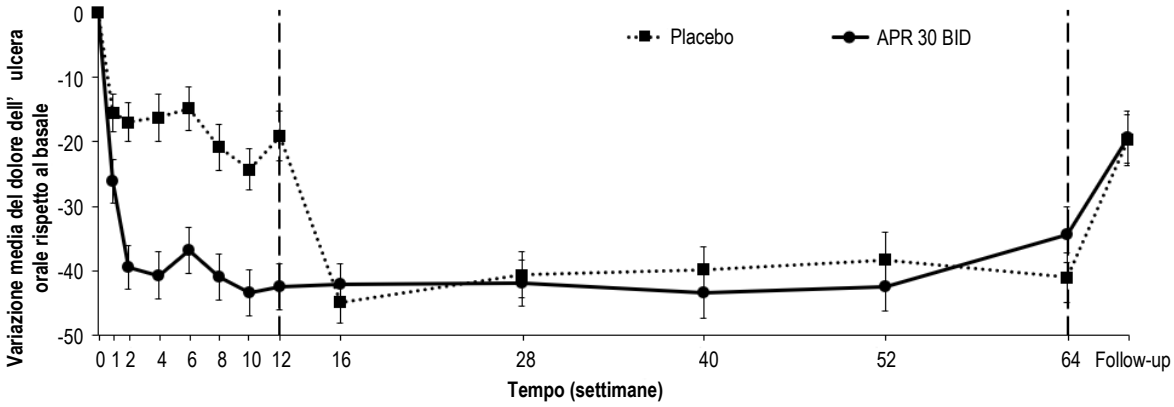
Figura 3. Numero medio di ulcere orali per punto temporale fino alla settimana 64 (popolazione ITT; DAO)



Settimane	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (media)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 BID n (media)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT= Intent To Treat; DAO = Dati Come Osservati.
APR 30 BID = apremilast 30 mg due volte al giorno.
Nota: placebo o APR 30 mg BID indica il braccio di trattamento a cui i pazienti sono stati randomizzati. I pazienti del braccio di trattamento con placebo sono passati a APR 30 BID alla settimana 12.
Il punto temporale di follow-up è stato 4 settimane dopo che i pazienti hanno completato la settimana 64 o 4 settimane dopo che i pazienti hanno interrotto il trattamento prima della settimana 64.

Figura 4. Variazione media del dolore dell'ulcera orale rispetto al basale su una scala analogica visiva per punto temporale fino alla settimana 64 (popolazione ITT; DAO)



Settimane	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (media)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 BID n (media)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 BID = apremilast due volte al giorno; ITT = Intent-To-Treat; DAO = Dati Come Osservati
Nota: placebo o APR 30 mg BID indica il braccio di trattamento a cui i pazienti sono stati randomizzati. I pazienti del braccio di trattamento con placebo sono passati a APR 30 BID alla settimana 12.
Il punto temporale di follow-up è stato 4 settimane dopo che i pazienti hanno completato la settimana 64 o 4 settimane dopo che i pazienti hanno interrotto il trattamento prima della settimana 64.

<u>Miglioramenti nell'attività complessiva della malattia di Behçet</u>

Apremilast 30 mg due volte al giorno, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione significativa nell'attività complessiva della malattia, come dimostrato dalla variazione media dal basale alla

settimana 12 nella BSAS ($p < 0,0001$) e nel BDCAF (BDCAI, percezione del paziente dell'attività della malattia, e percezione complessiva del medico dell'attività della malattia; p-value $\leq 0,0335$ per tutti e tre i componenti).

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, che sono rimasti nello studio, i miglioramenti (variazione media dal basale) sono stati mantenuti alla settimana 64 sia nella BSAS sia nel BDCAF.

Miglioramenti nella qualità della vita

Apremilast 30 mg due volte al giorno, rispetto al placebo, ha determinato un miglioramento significativamente più elevato nella qualità della vita (QoL) alla settimana 12, come dimostrato mediante il questionario BD QoL ($p = 0,0003$).

Tra i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast 30 mg due volte al giorno, che sono rimasti nello studio, il miglioramento nel BD QoL è stato mantenuto fino alla settimana 64.

Pazienti pediatrici

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con apremilast in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Behçet e per l'artrite psoriasica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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 (Vd) apparente medio è di circa 87 L, indicando una distribuzione extra vascolare.

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 glucoronide 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 (IC50 > 50 µM); 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 (IC50 > 10 µM) 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.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di apremilast è stata valutata in uno studio clinico condotto in soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni, con psoriasi a placche, da moderata a grave, al regime posologico pediatrico raccomandato (vedere paragrafo 5.1). L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che, nei pazienti pediatrici trattati al regime posologico pediatrico (20 mg o 30 mg due volte al giorno, sulla base del peso corporeo), allo stato stazionario, l'esposizione (AUC e C_{max}) di apremilast era simile all'esposizione, allo stato stazionario, nei pazienti adulti trattati con una dose di 30 mg due volte al giorno.

Compromissione renale

Non esiste una differenza significativa nella farmacocinetica di apremilast tra i soggetti adulti 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.

In 8 soggetti adulti 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%. Nei pazienti adulti con grave compromissione renale (eGFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2 o CLcr < 30 mL/min), la dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg una volta al giorno. Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni, con grave compromissione renale, la dose di apremilast deve essere ridotta a 30 mg, una volta al giorno, per i bambini con peso minimo di 50 kg e a 20 mg una volta al giorno, per i bambini con peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg (vedere paragrafo 4.2).

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 Leve*l, 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 embriofetale, 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 (*No Observed Effect Level*) per la fertilità femminile era di 10 mg/kg/die (1,0 volte l'esposizione clinica).

Sviluppo embriofetale

In uno studio combinato di fertilità e tossicità nello sviluppo embriofetale 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 sopraoccipitale 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 embriofetale condotto nelle scimmie, dosi orali di 20, 50, 200 e 1 000 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 (GD) 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 (≥ 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

Polivinile alcoolTitanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Ferro ossido rosso (E172)

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Otezla (confezioni per l'inizio del trattamento)

Blister in PVC/alluminio contenenti 27 compresse rivestite con film (4 compresse da 10 mg, 23 compresse da 20 mg).
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).

Confezioni di Otezla 20 mg

Blister in PVC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film, in confezioni da 56 compresse.

Confezioni di Otezla 30 mg

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

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

Otezla 10 mg, 20 mg compresse rivestite con film (confezione per l'inizio del trattamento)

EU/1/14/981/004

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg compresse rivestite con film (confezione per l'inizio del trattamento)

EU/1/14/981/001

Otezla 20 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/981/005 – confezione da 56 compresse

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: 23 agosto 2019

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. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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

Confezione contenente l'occorrente 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
apremilast

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg o 20 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
23 compresse rivestite con film da 20 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Settimana 1
Settimana 2
Giorno 1 - Giorno 8
Giorno 2 - Giorno 9
Giorno 3 - Giorno 10
Giorno 4 - Giorno 11
Giorno 5 - Giorno 12
Giorno 6 - Giorno 13
Giorno 7 - Giorno 14
Sole come simbolo della dose al mattino
Luna come simbolo della dose alla sera
Per la dose giornaliera consultare la confezione

Codice QR da includere
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/14/981/004

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Confezione contenente l'occorrente 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.
Uso orale.
Settimana 1
Settimana 2
Giorno 1 - Giorno 8
Giorno 2 - Giorno 9
Giorno 3 - Giorno 10
Giorno 4 - Giorno 11
Giorno 5 - Giorno 12
Giorno 6 - Giorno 13
Giorno 7 - Giorno 14
Sole come simbolo della dose al mattino
Luna come simbolo della dose alla sera
Per la dose giornaliera consultare la confezione

Codice QR da includere
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
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 sulla confezione con il blister senza scritta sigillato all'interno)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 10 mg compresse
Otezla 20 mg compresse

apremilast

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

Amgen

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister (informazioni stampate direttamente sulla confezione 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

Amgen

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Otezla 20 mg compresse rivestite con film
apremilast

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Codice QR da includere
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/14/981/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Otezla 20 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 DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di 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.
Uso orale.

Codice QR da includere
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
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 20 mg compresse
apremilast

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

Amgen

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

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

Amgen

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" (DMARDs) 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".
- **Malattia di Behçet (BD)** - per il trattamento delle ulcere della bocca che è un problema comune per le persone con questa malattia.

Otezla si usa per il trattamento di bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni e con peso minimo di 20 kg, con le seguenti condizioni:
- **Psoriasi a placche, da moderata a grave** – se il medico stabilisce che per lei sia appropriato assumere una terapia sistemica come Otezla.

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.

Che cos'è la malattia di Behçet

La malattia di Behçet è un raro tipo di malattia infiammatoria che colpisce molte parti del corpo. Il problema più comune sono le ulcere della bocca.

Come agisce Otezla

L'artrite psoriasica, la psoriasi e la malattia di Behçet 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, alla psoriasi e alla malattia di Behçet e attenuare così i segni e i sintomi di queste condizioni cliniche.

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

Negli adulti e in bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni e con peso minimo di 20 kg con psoriasi, il trattamento con Otezla produce una riduzione delle placche psoriasiche sulla pelle e di altri segni e sintomi della malattia.

Negli adulti con malattia di Behçet, il trattamento con Otezla riduce il numero di ulcere in bocca e può fermarle completamente. Può anche ridurre il dolore associato.

È stato dimostrato inoltre che Otezla migliora la qualità della vita dei pazienti adulti e pediatrici affetti da psoriasi, dei pazienti adulti affetti da artrite psoriasica e dei pazienti adulti affetti da malattia di Behçet. 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.

Depressione e pensieri suicidi

Informi il medico, prima di iniziare Otezla, se soffre di depressione che sta peggiorando con pensieri suicidi.

Lei o la persona che si prende cura di lei deve inoltre informare immediatamente il medico di eventuali cambiamenti nel comportamento o umore, sensazione di depressione e pensieri suicidi che lei può manifestare dopo l'assunzione di Otezla.

Gravi problemi renali

Se ha gravi problemi ai reni, la sua dose sarà differente - vedere paragrafo 3.

Se lei è sottopeso

Parli con il medico mentre sta assumendo Otezla, se perde peso senza volerlo.

Problemi intestinali

Se sviluppa diarrea grave, nausea o vomito, deve parlarne con il medico.

Bambini e adolescenti

Otezla non è raccomandato per l'uso nei bambini con psoriasi a placche, da moderata a grave, di età inferiore a 6 anni o di peso inferiore a 20 kg, perché non è stato studiato in questa fascia di età e in questo gruppo di peso corporeo.

Otezla non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni per altre indicazioni, perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

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

Non prenda Otezla se è o ritiene di poter essere in stato di gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda 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 un'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 una quantità di compresse sufficiente per un totale di due settimane di trattamento.
- 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 durante la prima settimana di trattamento (fase di aumento graduale).
- La "confezione per l'inizio del trattamento" conterrà anche compresse sufficienti per un'altra settimana di trattamento alla dose raccomandata.
- Una volta raggiunta la dose raccomandata, prenderà solo una singola compressa dalle confezioni prescritte.
- Dovrà seguire questa fase di aumento graduale della dose solo una volta, anche se riprende il trattamento dopo un'interruzione.

Adulti
- La dose raccomandata di Otezla per i pazienti adulti è 30 mg due volte al giorno, una volta completata la fase di aumento graduale della dose, come mostrato nella seguente tabella: una dose da 30 mg la mattina e una dose da 30 mg la sera, a distanza di circa 12 ore, con o senza cibo. Questo corrisponde a una dose giornaliera totale di 60 mg.

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 avanti	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni
- La dose di Otezla sarà basata sul peso corporeo.

Per pazienti di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg: La dose raccomandata di Otezla è 20 mg due volte al giorno, una volta completata la fase di aumento graduale della dose, come mostrato nella seguente tabella: una dose da 20 mg la mattina e una dose da 20 mg la sera, a distanza di circa 12 ore, con o senza cibo. Questo corrisponde a una dose giornaliera totale di 40 mg.

Peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg			
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

Peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg			
Giorno	**Dose della mattina**	**Dose della sera**	**Dose giornaliera totale**
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)	20 mg (marrone)	40 mg
Dal giorno 6 in avanti	20 mg (marrone)	20 mg (marrone)	40 mg

Per pazienti di peso corporeo non inferiore a 50 kg: La dose raccomandata di Otezla è 30 mg, due volte al giorno, una volta completata la fase di aumento graduale della dose (stessa dose degli adulti), come mostrato nella seguente tabella: una dose da 30 mg la mattina e una dose da 30 mg la sera, a distanza di circa 12 ore, con o senza cibo. Questo corrisponde a una dose giornaliera totale di 60 mg.

Peso uguale o superiore a 50 kg			
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 avanti	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Pazienti con gravi problemi renali

Se è un adulto con problemi gravi ai reni, la dose raccomandata di Otezla è 30 mg **una volta al giorno (dose della mattina)**.

In bambini e adolescenti di età pari o superiore a 6 anni, con grave compromissione renale, per i pazienti di peso non inferiore a 50 kg, la dose raccomandata di Otezla è 30 mg **una volta al giorno (dose della mattina)** e di 20 mg **una volta al giorno (dose della mattina)**, per i bambini di peso compreso tra 20 kg e meno di 50 kg.

Il medico le spiegherà come aumentare la dose quando inizia il trattamento con Otezla. Il medico potrebbe consigliarle di prendere solo la dose della mattina, mostrata nella tabella riportata sopra, adatta a lei (per adulti o per bambini/adolescenti) e di saltare la dose della sera.

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, deve consultare 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.

Effetti indesiderati seri - depressione e pensieri suicidi

Informi immediatamente il medico di eventuali cambiamenti nel comportamento o nell'umore, sentimenti di depressione, pensieri suicidi o comportamento suicida (questo è non comune).

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi più di 1 persona su 10)
- diarrea
- nausea
- mal di testa
- infezione delle vie respiratorie superiori come raffreddore, naso che cola, infezione dei seni nasali

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- tosse
- mal di schiena
- vomito
- sensazione di stanchezza
- dolore di stomaco
- perdita dell'appetito
- defecazioni frequenti
- difficoltà a dormire (insonnia)
- indigestione o bruciore di stomaco
- infiammazione e gonfiore delle vie aeree polmonari (bronchite)
- raffreddore comune (nasofaringite)
- depressione
- emicrania
- cefalea muscolotensiva

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi 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 di viso, labbra, bocca, lingua o gola, che può causare difficoltà a respirare o a deglutire)

Se lei ha 65 anni o più di età può essere più a rischio di complicanze derivanti da diarrea grave, nausea e vomito. Se i suoi problemi all'intestino diventano gravi, deve parlare con il medico.

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. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservi 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 polivinile alcool, titanio diossido (E171), macrogol (3350), talco e ferro ossido rosso (E172).
- Le compresse rivestite con film da 20 mg contengono anche ferro ossido giallo (E172).
- Le compresse rivestite con film da 30 mg contengono anche ferro ossido giallo (E172) e ferro ossido 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 per l'inizio del trattamento

Per l'inizio del trattamento, le confezioni pieghevoli contengono:
- 27 compresse rivestite con film: 4 compresse da 10 mg e 23 compresse da 20 mg
- 27 compresse rivestite con film: 4 compresse da 10 mg, 4 compresse da 20 mg e 19 compresse da 30 mg.

Confezioni con compresse di Otezla da 20 mg

- La confezione standard per un mese contiene 56 compresse rivestite con film da 20 mg.

Confezioni con compresse di Otezla 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 e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Per informazioni dettagliate e aggiornate su questo medicinale, eseguire la scansione del codice QR sul confezionamento secondario con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente indirizzo: www.otezla-eu-pil.com.

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