

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Apremilaste Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
Apremilaste Accord 20 mg comprimidos revestidos por película  
Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Apremilaste Accord 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de apremilaste.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 67 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

### Apremilaste Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de apremilaste.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 133 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

### Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilaste.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Apremilaste Accord 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, biconvexos, em forma de losango, com “A1” gravado num dos lados e lisos no outro lado. O tamanho do comprimido é aproximadamente 8 x 5 mm.

### Apremilaste Accord 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película castanhos, biconvexos, em forma de losango, com “A2” gravado num dos lados e lisos no outro lado. O tamanho do comprimido é aproximadamente 10 x 6 mm.

### Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor bege, biconvexos, em forma de losango, com “A3” gravado num dos lados e lisos no outro lado. O tamanho do comprimido é aproximadamente 12 x 6 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite psoriática

Apremilaste Accord, em monoterapia ou em associação com Medicamentos Antirreumáticos Modificadores da Doença (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs*), é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa (PsA) em doentes adultos que não tiveram resposta adequada ou foram intolerantes a terapêutica anterior com um DMARD (ver secção 5.1).

#### Psoríase

Apremilaste Accord é indicado no tratamento da psoríase em placas crónica, moderada a grave, em doentes adultos que não responderam, têm contraindicação ou são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e luz ultravioleta A (PUVA).

#### Doença de Behçet

Apremilaste Accord é indicado no tratamento de doentes adultos com úlceras orais associadas à doença de Behçet (DB) que sejam candidatos a terapêutica sistémica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Apremilaste Accord deve ser iniciado por especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase, da artrite psoriática ou da doença de Behçet.

#### Posologia

A dose recomendada de apremilaste é de 30 mg tomada por via oral duas vezes por dia, com um intervalo de aproximadamente 12 horas (de manhã e à noite), sem restrições alimentares. É necessário proceder-se a um esquema de titulação inicial, conforme apresentado na tabela 1. Depois da titulação inicial não é necessária retitulação.

**Tabela 1. Esquema de titulação da dose**

Dia 1		Dia 2		Dia 3		Dia 4		Dia 5		Dia 6 e seguintes	
Manhã	Tarde	Manhã	Tarde								
10 mg		10 mg		10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Se um doente falhar uma dose, a dose seguinte deve ser tomada assim que possível. Caso a hora da dose seguinte esteja próxima, não deve tomar a dose em falta e a dose seguinte deve ser tomada à hora habitual.

Nos ensaios clínicos de registo, a principal melhoria observou-se nas primeiras 24 semanas de tratamento da PsA e da PSOR e nas primeiras 12 semanas de tratamento para a doença de Behçet (DB). Se um doente não apresentar evidência de benefício terapêutico após este período, o tratamento deve ser reconsiderado. A resposta do doente ao tratamento deve ser avaliada regularmente.

#### Populações especiais

##### Doentes idosos

Não são necessários ajustes de dose para esta população de doentes (ver secções 4.8 e 5.2).

#### Doentes com compromisso renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. A dose de apremilaste deve ser reduzida para 30 mg, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml por minuto calculada pela equação de Cockcroft-Gault). Para a titulação inicial da dose neste grupo, recomenda-se que apremilaste seja titulado utilizando apenas o esquema da manhã referido na Tabela 1 e devem ignorar-se as doses da noite (ver secção 5.2).

#### Doentes com compromisso hepático

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de apremilaste em crianças com 0 a 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Apremilaste Accord é para utilização por via oral. Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros e podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Diarreia, náuseas e vómitos

No período pós-comercialização, foram notificados casos de diarreia, náuseas e vómitos graves associados à utilização de apremilaste. A maior parte dos acontecimentos ocorreu durante as primeiras semanas de tratamento. Em alguns casos, os doentes foram hospitalizados. Os doentes com idade igual ou superior a 65 anos podem correr um risco acrescido de complicações. Se os doentes desenvolverem diarreia, náuseas ou vómitos graves, poderá ser necessário descontinuar o tratamento com apremilaste.

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Apremilaste está associado a um risco aumentado de perturbações do foro psiquiátrico como, por exemplo, insónia e depressão. Foram observados casos de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio, em doentes com ou sem antecedentes de depressão (ver secção 4.8). Os riscos e os benefícios do início ou continuação do tratamento com apremilaste devem ser ponderados cuidadosamente se os doentes notificarem sintomas psiquiátricos prévios ou existentes ou caso se pretenda aplicar tratamento concomitante com outros medicamentos com probabilidade de causar acontecimentos psiquiátricos. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos no sentido de notificar o prescritor acerca de qualquer alteração no comportamento ou no humor e de qualquer ideação suicida. Se os doentes apresentarem agravamento ou aparecimento de sintomas psiquiátricos, ou se forem identificados casos de ideação suicida ou tentativa de suicídio, recomenda-se que o tratamento com apremilaste seja descontinuado.

#### Compromisso renal grave

Apremilaste Accord deve ser reduzido para uma dose de 30 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 5.2).

### Doentes com peso baixo

Os doentes com peso baixo no início do tratamento devem monitorizar o seu peso corporal regularmente. Em caso de perda de peso inexplicável e clinicamente significativa, estes doentes devem ser avaliados por um médico e deve ponderar-se a descontinuação do tratamento.

### Teor em lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A coadministração do potente indutor da enzima do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), rifampicina, resultou numa redução da exposição sistémica a apremilaste, que pode resultar numa perda de eficácia de apremilaste. Assim, a utilização de indutores potentes da enzima CYP3A4 (p. ex., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipericão) com apremilaste não é recomendada. A coadministração de apremilaste com doses múltiplas de rifampicina resultou numa diminuição da área sob a curva da concentração-tempo (AUC) e da concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) de cerca de 72% e 43%, respetivamente. A exposição a apremilaste diminuiu quando administrado concomitantemente com indutores potentes da CYP3A4 (p. ex., rifampicina) e pode resultar numa diminuição da resposta clínica.

Em estudos clínicos, apremilaste foi administrado concomitantemente com terapêutica tópica (incluindo corticosteroides, champô com alcatrão de carvão e preparações com ácido salicílico para o couro cabeludo) e fototerapia com UVB.

Não se verificaram interações clinicamente significativas entre cetoconazol e apremilaste. Apremilaste pode ser coadministrado com um inibidor potente da CYP3A4, tal como cetoconazol.

Não se verificaram interações farmacocinéticas entre apremilaste e metotrexato em doentes com artrite psoriática. Apremilaste pode ser coadministrado com metotrexato.

Não se verificaram interações farmacocinéticas entre apremilaste e contraceptivos orais contendo etinilestradiol e norgestimato. Apremilaste pode ser coadministrado com contraceptivos orais.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

A gravidez deve ser excluída antes de se poder iniciar o tratamento. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar engravidar durante o tratamento.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de apremilaste em mulheres grávidas, é limitada.

Apremilaste está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). Os efeitos de apremilaste na gravidez incluíram perda embriofetal em ratinhos e macacos e pesos fetais reduzidos e atraso na ossificação em ratinhos com doses superiores à dose humana mais elevada atualmente recomendada. Estes efeitos não se observaram quando a exposição em animais foi 1,3 vezes superior à exposição clínica (ver secção 5.3).

## Amamentação

Apremilaste foi detetado no leite de ratinhos lactantes (ver secção 5.3). Desconhece-se se apremilaste ou os seus metabolitos, são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para o lactente e, portanto, apremilaste não deve ser utilizado durante a amamentação.

## Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre fertilidade no ser humano. Em estudos animais no ratinho, não se observaram efeitos adversos na fertilidade em machos com níveis de exposição 3 vezes superiores à exposição clínica e em fêmeas com níveis de exposição 1 vez superior à exposição clínica. Para mais dados pré-clínicos sobre fertilidade, ver a secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de apremilaste sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência com apremilaste na PsA e PSOR são perturbações gastrointestinais (GI) incluindo diarreia (15,7%) e náuseas (13,9%). As outras reações adversas notificadas com maior frequência incluem infeções do trato respiratório superior (8,4%), cefaleias (7,9%) e cefaleias de tensão (7,2%) e, em termos de gravidade, são sobretudo ligeiras a moderadas.

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente relatadas com apremilaste na DB, são diarreia (41,3%), náuseas (19,2%), cefaleias (14,4%), infeção do trato respiratório superior (11,5%), dor no abdómen superior (8,7%), vômitos (8,7%) e dorsalgia (7,7%) e são maioritariamente ligeiras a moderadas em termos de gravidade.

As reações adversas gastrointestinais ocorreram geralmente nas 2 primeiras semanas de tratamento e, em geral, foram resolvidas em 4 semanas.

As reações de hipersensibilidade observadas são pouco frequentes (ver secção 4.3).

#### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas observadas em doentes tratados com apremilaste são apresentadas em seguida, por classes de sistemas de órgãos (SOC) e por frequência para todas as reações adversas. Em cada SOC e grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas medicamentosas foram determinadas com base em dados do programa de desenvolvimento clínico de apremilaste e na experiência pós-comercialização. As frequências das reações adversas medicamentosas são as notificadas nos braços de apremilaste de três grupos de dados: i) quatro estudos de fase III na PsA (n = 1.945), ii) dois estudos de fase III na PSOR (n = 1.184) e iii) um estudo de fase III na DB (n = 207). A frequência mais elevada do acontecimento adverso dado, independente do grupo de dados, está indicada na tabela 2).

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2. Resumo das reações adversas na artrite psoriática (PsA), psoríase (PSOR) e doença de Behçet (DB)**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior <sup>a</sup>
	Frequentes	Bronquite Nasofaringite*
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite*
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónias Depressão
	Pouco frequentes	Ideação e comportamento suicida
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias*, <sup>a</sup>
	Frequentes	Enxaqueca* Cefaleias de tensão*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia*
		Náuseas*
	Frequentes	Vómitos*
		Dispepsia
		Defecação frequente
		Dor no abdómen superior*
	Pouco frequentes	Doença do refluxo gastroesofágico
Pouco frequentes	Hemorragia gastrointestinal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea Urticária
	Desconhecido	Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dorsalgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Diminuição do peso

\*Pelo menos uma destas reações adversas foi notificada como grave

<sup>a</sup> Frequência notificada como frequente em PsA e PSOR

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Perturbações do foro psiquiátrico*

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados casos pouco frequentes de ideação e comportamento suicida, tendo sido notificado suicídio consumado durante o período

pós-comercialização. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos no sentido de notificar o prescritor acerca de qualquer ideação suicida (ver secção 4.4).

#### Perda de peso corporal

O peso do doente foi determinado regularmente nos estudos clínicos. A perda de peso média observada em doentes com PsA e PSOR tratados até 52 semanas com apremilaste foi de 1,99 kg. Em 14,3% dos doentes a receberem apremilaste observou-se uma perda de peso entre 5-10% enquanto em 5,7% dos doentes a receberem apremilaste a perda de peso foi superior a 10%. Nenhum destes doentes teve consequências clínicas observáveis resultantes da perda de peso. Um total de 0,1% dos doentes tratados com apremilaste descontinuaram o tratamento devido à reação adversa de perda de peso. A média observada de perda de peso em doentes na DB tratados com apremilaste durante 52 semanas foi 0,52 kg. Foi observada perda de peso para um total de 11,8% de doentes a receber apremilaste entre 5-10% enquanto que 3,8% dos doentes a receber apremilaste apresentaram perda de peso superior a 10%. Nenhum destes doentes teve consequências clínicas evidentes devido à perda de peso. Nenhum dos doentes descontinuaram o estudo devido a reações adversas de diminuição de peso.

Consulte as advertências adicionais na secção 4.4 para doentes com peso baixo no início do tratamento.

#### Populações especiais

##### Doentes idosos

De acordo com a experiência pós-comercialização, os doentes idosos de idade  $\geq 65$  anos podem correr um risco acrescido de complicações como diarreia, náuseas e vômitos graves (ver secção 4.4).

##### Doentes com compromisso hepático

A segurança de apremilaste não foi avaliada na PsA, PSOR ou DB em doentes com compromisso hepático.

##### Doentes com compromisso renal

Nos estudos clínicos com PsA, PSOR ou DB, o perfil de segurança observado em doentes com compromisso renal ligeiro foi comparável ao de doentes com função renal normal. Nos estudos clínicos, a segurança de apremilaste não foi avaliada na PsA, PSOR ou DB em doentes com compromisso renal moderado ou grave.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Apremilaste foi estudado em indivíduos saudáveis com uma dose diária máxima total de 100 mg (administrada sob a forma de 50 mg duas vezes por dia) durante 4,5 dias sem evidência de toxicidades limitantes de dose. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para sinais ou sintomas de efeitos adversos e que seja instituído tratamento sintomático apropriado. Em caso de sobredosagem, aconselha-se tratamento sintomático e de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA32

## Mecanismo de ação

Apremilaste, uma pequena molécula oral inibidora da fosfodiesterase 4 (PDE4), atua intracelularmente de modo a modular uma rede de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A PDE4 é uma PDE específica da adenosina monofosfato cíclica (AMPc) e é a PDE dominante nas células inflamatórias. A inibição da PDE4 aumenta os níveis intracelulares de AMPc que, por sua vez, hiporregulam a resposta inflamatória ao modularem a expressão do TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 e de outras citocinas inflamatórias. A AMPc modula também os níveis de citocinas anti-inflamatórias tais como a IL-10. Estes mediadores pró e anti-inflamatórios têm sido implicados na artrite psoriática e na psoríase.

## Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos clínicos em doentes com artrite psoriática, apremilaste modulou significativamente, mas não inibiu na sua totalidade, os níveis de proteínas plasmáticas de IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 e TNF- $\alpha$ . Após 40 semanas de tratamento com apremilaste, verificou-se uma diminuição dos níveis de proteínas plasmáticas de IL-17 e IL-23, e um aumento de IL-10. Nos estudos clínicos em doentes com psoríase, apremilaste diminuiu a espessura epidérmica da lesão cutânea, a infiltração de células inflamatórias e a expressão de genes pró-inflamatórios, inclusive os responsáveis pela síntese do óxido nítrico induzível (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8. Em estudos clínicos em doentes com doença de Behçet tratados com apremilaste houve uma associação positiva significativa entre a mudança de TNF-alfa do plasma e eficácia clínica como medido pelo número de úlceras orais.

Apremilaste administrado em doses até 50 mg duas vezes por dia não prolongou o intervalo QT em indivíduos saudáveis.

## Eficácia e segurança clínicas

### Artrite psoriática

A segurança e eficácia de apremilaste foram avaliadas em 3 estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), com desenho semelhante, em doentes adultos com PsA ativa ( $\geq 3$  articulações edemaciadas e  $\geq 3$  articulações dolorosas) apesar de tratamento anterior com DMARDs de pequenas moléculas ou biológicos. Um total de 1.493 doentes foi aleatorizado e tratado com placebo, apremilaste 20 mg ou apremilaste 30 mg administrado duas vezes por dia, por via oral.

Os doentes nestes estudos tinham diagnóstico de PsA há pelo menos 6 meses. O PALACE 3 exigia ainda uma lesão psoriática cutânea qualificável (com pelo menos 2 cm de diâmetro). Apremilaste foi utilizado em monoterapia (34,8%) ou em associação com doses estáveis de DMARDs de pequenas moléculas (65,2%). Os doentes receberam apremilaste em associação com um ou mais dos seguintes: metotrexato (MTX,  $\leq 25$  mg/semana; 54,5%), sulfasalazina (SSZ,  $\leq 2$  g/dia; 9,0%), e leflunomida (LEF,  $\leq 20$  mg/dia; 7,4%). Não foi permitido tratamento concomitante com DMARDs biológicos, incluindo bloqueadores do TNF. Foram recrutados para os 3 estudos doentes com cada subtipo de PsA, incluindo poliartrite simétrica (62,0%), oligoartrite assimétrica (26,9%), artrite articular interfalângica distal (DIP) (6,2%), artrite mutilante (2,7%) e espondilite predominante (2,1%). Foram recrutados doentes com entesopatia pré-existente (63%) ou com dactilite pré-existente (42%). Um total de 76,4% de doentes tinha sido tratado previamente apenas com DMARDs de pequenas moléculas e 22,4% dos doentes tinham sido tratados previamente com DMARDs biológicos, o que inclui 7,8% com um insucesso terapêutico anterior com um DMARD biológico. A duração mediana da PsA foi de 5 anos.

Com base no desenho do estudo, os doentes cujo número de articulações dolorosas e edemaciadas não tivessem melhorado pelo menos 20% eram considerados não respondedores à semana 16. Os doentes a fazerem placebo que fossem considerados não respondedores eram novamente aleatorizados numa razão de 1:1, em ocultação, de modo a receberem apremilaste 20 mg duas vezes por dia ou 30 mg duas vezes por dia. À semana 24, todos os restantes doentes tratados com placebo passaram para apremilaste 20 mg ou 30 mg duas vezes por dia. Após 52 semanas de tratamento, os doentes puderam

continuar com apremilaste 20 mg ou 30 mg nos estudos de extensão de longa duração abertos de PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, durante um período total de tratamento até 5 anos (260 semanas).

O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes que atingiram resposta 20 do *American College of Rheumatology* (ACR) à semana 16.

O tratamento com apremilaste resultou numa melhoria significativa dos sinais e sintomas da PsA, conforme avaliado pelos critérios da resposta ACR 20 comparativamente ao placebo à semana 16. A proporção de doentes com ACR 20/50/70 (as respostas nos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 assim como os dados agrupados dos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3) para apremilaste 30 mg duas vezes por dia à semana 16, encontram-se na tabela 3. As respostas ACR 20/50/70 mantiveram-se na semana 24.

Entre os doentes inicialmente aleatorizados para o tratamento com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, as taxas de resposta ACR 20/50/70 mantiveram-se até à semana 52 nos estudos agrupados PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 (figura 1).

**Tabela 3. Proporção de doentes com respostas ACR nos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e nos estudos agrupados à Semana 16**

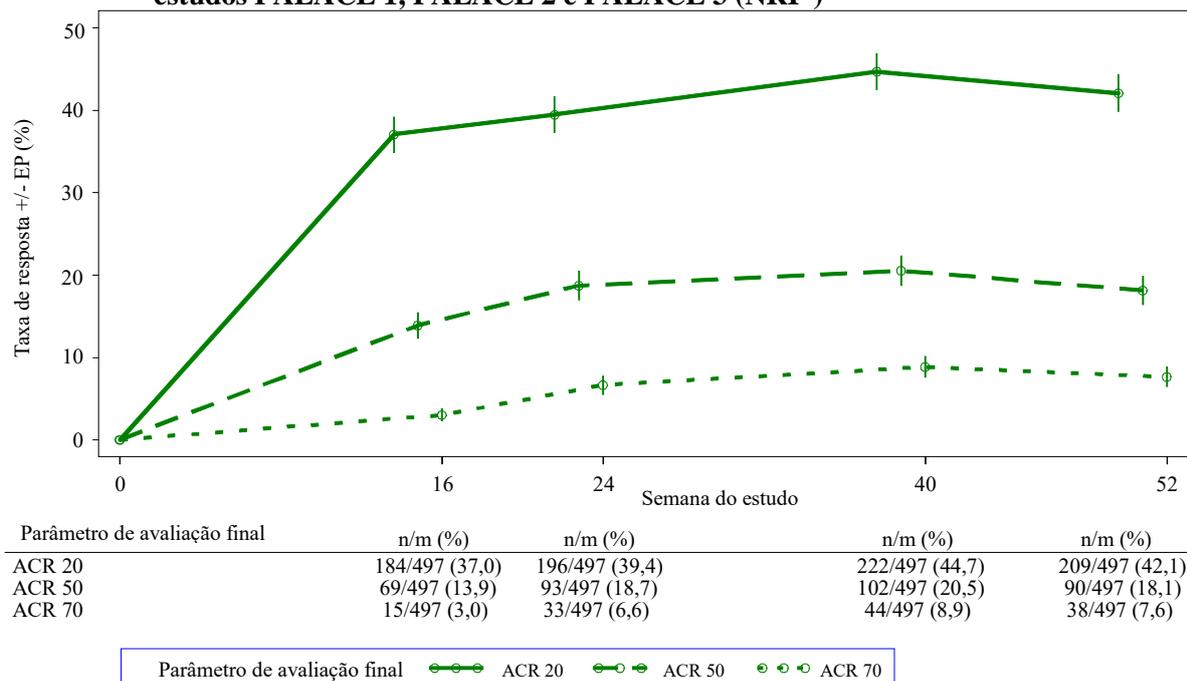
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		AGRUPADOS	
	Placebo +/- DMARDs N = 168	Apremilast e 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 168	Placebo +/- DMARDs N = 159	Apremilast e 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 162	Placebo +/- DMARDs N = 169	Apremilast e 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 167	Placebo +/- DMARDs N = 496	Apremilast e 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 497
<b>N<sup>a</sup></b>								
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>Semana 16</b>	19,0%	38,1%**	18,9%	32,1%*	18,3%	40,7%**	18,8%	37,0%**
<b>ACR 50</b>								
<b>Semana 16</b>	6,0%	16,1%*	5,0%	10,5%	8,3%	15,0%	6,5%	13,9%**
<b>ACR 70</b>								
<b>Semana 16</b>	1,2%	4,2%	0,6%	1,2%	2,4%	3,6%	1,4%	3,0%

\*p ≤ 0,01 para apremilaste vs. placebo.

\*\*p ≤ 0,001 para apremilaste vs. placebo.

<sup>a</sup>N corresponde ao número de doentes aleatorizados e tratados.

**Figura 1. Proporção de respondedores ACR 20/50/70 até à semana 52 na análise agrupada dos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 (NRI\*)**



\*NRI: Imputação a não respondedores. Os indivíduos que descontinuaram precocemente antes do ponto temporal e os indivíduos que não tiveram dados suficientes para uma determinação definitiva do estado de resposta no ponto temporal são contabilizados como não respondedores.

Entre os 497 doentes inicialmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia, 375 (75%) doentes ainda estavam a fazer este tratamento na semana 52. Nestes doentes, as respostas ACR 20/50/70 à semana 52 foram 57%, 25% e 11%, respetivamente. Entre os 497 doentes que foram inicialmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia, 375 (75%) doentes entraram nos estudos de extensão de longa duração e, destes, 221 doentes (59%) estavam ainda a fazer este tratamento na semana 260. As respostas ACR mantiveram-se nos estudos de extensão de longa duração sem ocultação até 5 anos.

As respostas observadas no grupo tratado com apremilaste foram semelhantes nos doentes medicados e não medicados com DMARDs concomitantemente, incluindo MTX. Os doentes previamente tratados com DMARDs ou com biológicos que receberam apremilaste atingiram uma maior resposta ACR 20 à semana 16 do que os doentes que estavam a receber placebo.

Observaram-se respostas ACR semelhantes em doentes com diferentes subtipos de PsA, incluindo DIP. O número de doentes com subtipos de artrite mutilante e de espondilite predominante foi demasiadamente pequeno para permitir uma avaliação significativa.

No PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 as melhorias na Escala de Atividade da Doença (DAS) 28 da proteína C reativa (CRP) e na proporção de doentes que atingiu critérios de resposta modificados para a PsA (PsARC) foram maiores no grupo de apremilaste em comparação com placebo à semana 16 (valor de  $p$  nominal  $p \leq 0,0004$ ; valor de  $p \leq 0,0017$ , respetivamente). Estas melhorias mantiveram-se à semana 24. Entre os doentes que permaneceram no tratamento com apremilaste para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, a pontuação DAS28 (CRP) e a resposta PsARC mantiveram-se até à semana 52.

Às semanas 16 e 24 observaram-se melhorias nos parâmetros da atividade periférica característica da artrite psoriática (p. ex., número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas dactilites e entesites) e nas manifestações cutâneas da psoríase nos doentes tratados com apremilaste. Entre os doentes que permaneceram no tratamento com apremilaste para o qual tinham sido aleatorizados no início do estudo, estas melhorias mantiveram-se até à semana 52.

As respostas clínicas mantiveram-se nos mesmos parâmetros da atividade periférica e nas manifestações cutâneas da psoríase nos estudos de extensão sem ocultação até 5 anos de tratamento.

### Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

Os doentes tratados com apremilaste demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da função física, conforme avaliação com o índice de incapacidade do questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI) das alterações desde o início do estudo, comparativamente ao placebo na semana 16 no PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e nos estudos agrupados. A melhoria nas pontuações do HAQ-DI manteve-se à semana 24.

Entre os doentes que foram inicialmente aleatorizados para tratamento com apremilaste 30 mg duas vezes por dia, a alteração na pontuação do HAQ-DI entre o início do estudo e a semana 52 foi de -0,333 no grupo de apremilaste 30 mg duas vezes por dia, numa análise agrupada da fase sem ocultação dos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3.

Nos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, foram demonstradas melhorias significativas da qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliadas pelas alterações desde o início do estudo no domínio da função física (PF) da versão 2 do Questionário de Saúde - Versão Curta, (SF-36v2) e nas pontuações da Avaliação Funcional da Fadiga na Terapêutica da Doença Crónica (FACIT-fatigue) nos doentes tratados com apremilaste em comparação com placebo às semanas 16 e 24. Entre os doentes que permaneceram no tratamento com apremilaste, para o qual tinham sido inicialmente aleatorizados no início do estudo, as melhorias na função física e FACIT-fatigue mantiveram-se até à semana 52.

A melhoria da função física foi avaliada pelo HAQ-DI e pelo domínio SF36v2PF, e as pontuações da FACIT-fatigue mantiveram-se nos estudos de extensão sem ocultação até 5 anos de tratamento.

### Psoríase

A segurança e eficácia de apremilaste foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, e controlados por placebo (estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2) que recrutaram um total de 1.257 doentes com psoríase em placas moderada a grave, com um envolvimento da área de superfície corporal (BSA)  $\geq 10\%$ , uma pontuação do Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI)  $\geq 12$ , Avaliação Global pelo Médico (sPGA)  $\geq 3$  (moderada ou grave) e que eram candidatos para fototerapia ou para terapêutica sistémica.

Estes estudos tiveram um desenho semelhante até à semana 32. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para apremilaste 30 mg duas vezes por dia ou placebo durante 16 semanas (fase controlada por placebo) e entre as semanas 16-32 todos os doentes receberam apremilaste 30 mg duas vezes por dia (fase de manutenção). Durante a fase aleatorizada de descontinuação do tratamento (semanas 32-52), os doentes originalmente aleatorizados para apremilaste que atingiram uma redução de pelo menos 75% na sua pontuação PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) ou uma redução de 50% na sua pontuação PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) foram novamente aleatorizados na semana 32 para placebo ou apremilaste 30 mg duas vezes por dia. Os doentes que foram novamente aleatorizados para placebo e que perderam a resposta PASI-75 (ESTEEM 1) ou que perderam 50% de melhoria PASI na semana 32, em comparação com o início do estudo (ESTEEM 2), foram novamente tratados com apremilaste 30 mg duas vezes por dia. Os doentes que não atingiram a resposta PASI estabelecida até à semana 32, ou que foram inicialmente aleatorizados para placebo, permaneceram com apremilaste até à semana 52. A utilização de corticosteroides tópicos de baixa potência na face, axilas e virilhas, champô de alcatrão de carvão e/ou preparações com ácido salicílico para o couro cabeludo foi permitida durante os estudos. Adicionalmente, na semana 32, aos indivíduos que não atingiram uma resposta PASI-75 no ESTEEM 1 ou uma resposta PASI-50 no ESTEEM 2, foi permitido utilizar terapêuticas tópicas para a psoríase e/ou fototerapia além do tratamento com apremilaste 30 mg duas vezes por dia.

Após 52 semanas de tratamento, os doentes puderam continuar com apremilaste 30 mg nos estudos de extensão de longa duração sem ocultação, de ESTEEM 1 e ESTEEM 2, durante um período total de tratamento até 5 anos (260 semanas).

Em ambos os estudos, o parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que atingiu uma PASI-75 na semana 16. O principal parâmetro de avaliação secundário foi a proporção de doentes que atingiu uma pontuação sPGA de limpo (0) ou quase limpo (1) na semana 16.

A pontuação PASI média no início do estudo foi 19,07 (mediana de 16,80) e a proporção de doentes com uma pontuação sPGA de 3 (moderado) e 4 (grave) no início do estudo foi de 70,0% e 29,8%, respetivamente, com um envolvimento médio de 25,19% de BSA (mediana de 21,0%).

Aproximadamente 30% de todos os doentes tinha recebido fototerapia prévia e 54% tinha recebido terapêutica sistémica convencional e/ou biológica prévia para o tratamento da psoríase (incluindo insucessos terapêuticos), tendo 37% recebido terapêutica sistémica convencional e 30% recebido terapêutica biológica prévias. Cerca de um terço dos doentes não recebeu fototerapia, terapêutica sistémica convencional ou terapêutica biológica prévias. Um total de 18% dos doentes tinham antecedentes de artrite psoriática.

A proporção de doentes que atingiu respostas PASI-50, -75 e -90 e uma pontuação sPGA de limpo (0) ou quase limpo (1) é apresentada na tabela 4. O tratamento com apremilaste resultou numa melhoria significativa da psoríase em placas moderada a grave, conforme demonstrado pela proporção de doentes com resposta PASI-75 à semana 16, em comparação com placebo. A melhoria clínica medida pelas respostas sPGA, PASI-50 e PASI-90 foi também demonstrada à semana 16. Adicionalmente, apremilaste demonstrou benefício terapêutico em inúmeras manifestações da psoríase incluindo prurido, onicopatias, envolvimento do couro cabeludo e medidas ao nível da qualidade de vida.

**Tabela 4. Resposta clínica à semana 16 nos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg duas vezes por dia APR*	Placebo	30 mg duas vezes por dia APR*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> de limpo ou quase limpo, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>BSA<sup>e</sup> - alteração percentual (%), média ± DP</b>	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>VAS<sup>f</sup> - alteração no prurido (mm), média ± DP</b>	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
<b>Alteração no DLQI<sup>g</sup>, média ± DP</b>	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Alteração no SF-36 MCS<sup>h</sup>, média ± DP</b>	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p < 0,0001 para apremilaste vs placebo, exceto para PASI 90 e alteração do SF-36 MCS no ESTEEM 2 nos quais p = 0,0042 e p = 0,0078, respetivamente.

<sup>a</sup> FAS = Conjunto de Análise Total

<sup>b</sup> LOCF= Última Observação Efetuada

<sup>c</sup> PASI = Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase

<sup>d</sup> sPGA = Avaliação Global pelo Médico

<sup>e</sup> BSA = Área de Superfície Corporal

<sup>f</sup> VAS = Escala Visual Analógica; 0 = melhor, 100 = pior

<sup>g</sup> DLQI = Índice Dermatológico de Qualidade de Vida; 0 = melhor, 30 = pior

<sup>h</sup> SF-36 MCS = *Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary*

O benefício clínico de apremilaste foi demonstrado em inúmeros subgrupos definidos pelos dados demográficos no início do estudo e pelas características clínicas da doença no início do estudo (incluindo a duração da psoríase enquanto doença e doentes com antecedentes de artrite psoriática). O benefício clínico de apremilaste foi também demonstrado independentemente da utilização prévia de medicação para a psoríase e da resposta a tratamentos prévios para a psoríase. As taxas de resposta foram semelhantes para todos os intervalos de peso.

A resposta a apremilaste foi rápida, com melhorias significativamente superiores nos sinais e sintomas da psoríase, incluindo o PASI, desconforto/dor cutâneos e prurido, em comparação com placebo na semana 2. Em geral, as respostas PASI foram atingidas à semana 16 e mantiveram-se até à semana 32.

Em ambos os estudos, a melhoria percentual média no PASI desde o início do estudo permaneceu estável durante a fase aleatorizada de descontinuação do tratamento para os doentes novamente aleatorizados para apremilaste na semana 32 (tabela 5).

**Tabela 5. Persistência do efeito em indivíduos aleatorizados para APR 30 duas vezes por dia à semana 0 e novamente aleatorizados para APR 30 duas vezes por dia da semana 32 à semana 52**

	Ponto temporal	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Doentes que atingiram PASI-75 à semana 32	Doentes que atingiram PASI-50 à semana 32
<b>Alteração percentual da PASI desde o início do estudo, média (%) ± DP<sup>a</sup></b>	Semana 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Semana 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Semana 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
<b>Alteração do DLQI desde o início do estudo, média ± DP<sup>a</sup></b>	Semana 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Semana 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Semana 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
<b>Proporção de indivíduos com PGA de Psoríase do Couro Cabeludo (ScPGA) de 0 ou 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>	Semana 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Semana 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Semana 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Inclui indivíduos novamente aleatorizados para APR 30 duas vezes por dia à semana 32 com um valor basal e pós basal na semana de estudo avaliada.

<sup>b</sup> N baseia-se em indivíduos com psoríase do couro cabeludo moderada ou superior no início do estudo que foram novamente aleatorizados para APR 30 duas vezes por dia à semana 32. Os indivíduos com dados em falta foram considerados como não respondedores.

No estudo ESTEEM 1, cerca de 61% dos doentes que foram novamente aleatorizados para apremilaste na semana 32 tiveram uma resposta PASI-75 na semana 52. Dos doentes com pelo menos resposta PASI-75 que foram novamente aleatorizados para placebo à semana 32 durante uma fase aleatorizada de descontinuação do tratamento, 11,7% foram respondedores PASI-75 na semana 52. O tempo mediano até perda da resposta PASI-75 nos doentes que foram novamente aleatorizados para placebo foi de 5,1 semanas.

No estudo ESTEEM 2, cerca de 80,3% dos doentes novamente aleatorizados para apremilaste na semana 32 tiveram uma resposta PASI-50 à semana 52. Dos doentes com pelo menos resposta PASI-50 novamente aleatorizados para placebo na semana 32, 24,2% foram respondedores PASI-50 na semana 52. O tempo mediano até perda de 50% da sua melhoria PASI na semana 32 foi de 12,4 semanas.

Após a descontinuação aleatorizada da terapêutica na semana 32, aproximadamente 70% dos doentes no estudo ESTEEM 1 e 65,6% dos doentes no estudo ESTEEM 2, voltaram a atingir respostas PASI-75 (ESTEEM 1) ou PASI-50 (ESTEEM 2) após o reinício do tratamento com apremilaste. Devido ao desenho do estudo, a duração do segundo tratamento foi variável, oscilando entre 2,6 a 22,1 semanas.

No estudo ESTEEM 1, aos doentes aleatorizados para apremilaste no início do estudo que não atingiram uma resposta PASI-75 ao fim da semana 32, foi permitida a utilização concomitante de terapêuticas tópicas e/ou fototerapia UVB entre as semanas 32 a 52. Destes doentes, 12% atingiram resposta PASI-75 na semana 52 com apremilaste mais tratamento tópico e/ou fototerapia.

Nos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2, na semana 16, foram observadas melhorias significativas (diminuições) da psoríase ungueal, avaliadas pela alteração percentual média do Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) desde o início do estudo, nos doentes que estavam a receber apremilaste em comparação com os doentes tratados com placebo ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0052$ , respetivamente). Foram observadas outras melhorias na psoríase ungueal na semana 32, nos doentes em tratamento continuado com apremilaste.

Nos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2, foram observadas melhorias significativas na psoríase do couro cabeludo de intensidade pelo menos moderada ( $\geq 3$ ), medida pela proporção de doentes que atingiram uma Avaliação Global da Psoríase do Couro Cabeludo pelo Médico (ScPGA) de limpo (0) ou mínimo (1) à semana 16, nos doentes a receberem apremilaste em comparação com os doentes tratados com placebo ( $p < 0,0001$  para ambos os estudos). Na generalidade, as melhorias mantiveram-se nos indivíduos que foram novamente aleatorizados para apremilaste desde a semana 32 até à semana 52 (tabela 5).

Nos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2, foram demonstradas melhorias significativas na qualidade de vida avaliada pelo Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) e pelo SF-36v2MCS nos doentes a receberem apremilaste em comparação com os doentes tratados com placebo (tabela 4). As melhorias no DLQI mantiveram-se até à semana 52 nos indivíduos que foram novamente aleatorizados para apremilaste na semana 32 (tabela 5). Adicionalmente, no estudo ESTEEM 1, atingiu-se uma melhoria significativa no Índice do Questionário sobre Limitações no Trabalho (WLQ-25) nos doentes a receberem apremilaste em comparação com placebo.

Entre os 832 doentes que foram inicialmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia, 443 doentes (53%) entraram nos estudos de extensão sem ocultação de ESTEEM 1 e ESTEEM 2 e, destes, 115 doentes (26%) estavam ainda a fazer o tratamento na semana 260. Nos doentes que continuaram a tomar apremilaste nos estudos de extensão sem ocultação de ESTEEM 1 e ESTEEM 2, as melhorias mantiveram-se, em geral, nas medições da pontuação PASI, da BSA afetada, do prurido, das unhas e da qualidade de vida até 5 anos.

A segurança a longo prazo de apremilaste 30 mg duas vezes por dia em doentes com artrite psoriática e com psoríase foi avaliada durante um período total de tratamento até 5 anos. A experiência a longo prazo obtida nos estudos de extensão sem ocultação com apremilaste foi de uma forma geral comparável à dos estudos de 52 semanas.

#### Doença de Behçet

Foram avaliadas a segurança e eficácia de apremilaste num estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo (RELIEF) em doentes adultos com Doença ativa de Behçet (DB) com úlceras orais. Os doentes foram tratados anteriormente com pelo menos um medicamento para DB não biológico para úlceras orais e foram candidatos para a terapêutica sistémica. O tratamento concomitante para DB não foi permitido. A população estudada cumpriu os critérios do Grupo de Estudo Internacional (GEI) para DB com um historial de lesões cutâneas (98,6%), úlceras genitais (90,3%), manifestações musculoesqueléticas (72,5%), manifestações oculares (17,4%), manifestações do sistema nervoso central (9,7%), manifestações do trato GI (9,2%), epididimite (2,4%) e envolvimento vascular (1,4%). Os doentes com DB grave, definida pelo envolvimento ativo de órgãos principais (p. ex. meningencefalite ou aneurisma da artéria pulmonar), foram excluídos.

Um total de 207 doentes com DB foram aleatorizados 1:1 para receber apremilaste 30 mg duas vezes por dia (n = 104) ou placebo (n = 103) durante 12 semanas (fase controlada com placebo) e, da semana 12 à 64, todos os doentes receberam apremilaste 30 mg duas vezes por dia (fase de tratamento ativo). A idade dos doentes variou entre os 19 e os 72 anos, com uma média de idade de 40 anos. A duração média de DB foi 6,84 anos. Todos os doentes tinham um historial de úlceras orais recorrentes, com pelo menos 2 úlceras orais no rastreio e na aleatorização: as contagens médias de úlceras orais no período basal foram de 4,2 e de 3,9 nos grupos de apremilaste e placebo, respetivamente.

O parâmetro primário de avaliação foi a Área Sob a Curva (AUC) para o número de úlceras orais desde o período basal até à semana 12. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram outras medidas de úlceras orais: dor de úlceras orais Escala Visual Analógica (EVA), proporção de doentes que são livres de úlceras orais (resposta completa), tempo até ao início da resolução da úlcera oral e proporção de doentes que alcançaram a resolução de úlceras orais pela semana 6, e que permaneceram livres de úlceras orais em cada consulta durante pelo menos 6 semanas adicionais durante a fase de tratamento de 12 semanas controlado por placebo. Outros parâmetros de avaliação incluíam a Pontuação de Atividade do Síndrome Behçet (*Behçet's Syndrome Activity Score*, BSAS), a Pontuação de Atividade da Versão Atual de DB (*BD Current Activity Form*, BDCAF), incluindo a Pontuação do Índice de Atividade Atual de DB (*BD Current Activity Index*, BDCAI), a Perceção do Doente da Atividade da Doença, a Perceção Geral do Médico de Atividade da Doença e o Questionário de Qualidade de Vida da DB (BD QoL).

#### Medição de úlceras orais

Apremilaste 30 mg duas vezes por dia resultou numa melhoria significativa das úlceras orais, conforme demonstrado pela AUC para o número de úlceras orais desde o período basal até à semana 12 (p < 0,0001), em comparação com placebo.

Foram demonstradas melhorias significativas noutras medidas de úlceras orais na semana 12.

**Tabela 6. A resposta clínica de úlceras orais na semana 12 em RELIEF (população ITT)**

<b>Parâmetro de avaliação<sup>a</sup></b>	<b>Placebo N = 103</b>	<b>Apremilaste 30 mg 2x/dia N = 104</b>
AUC <sup>b</sup> para o número de úlceras orais desde a situação basal até à semana 12 (MI)	Média de LS 222,14	Média de LS 129,54
Alteração desde a situação basal na dor de úlceras orais como medido pela VAS <sup>c</sup> na semana 12 (MMRM)	Média de LS -18,7	Média de LS -42,7
Proporção de participantes que alcançam a resolução de úlceras orais (livres de úlceras orais) à semana 6 e que permaneceram livres de úlceras orais em cada consulta durante pelo menos 6 semanas adicionais durante a fase de tratamento controlado por placebo de 12 semanas	4,9%	29,8%
Tempo médio (semanas) para a resolução de úlceras orais durante a fase de tratamento controlado por placebo	8,1 semanas	2,1 semanas
Proporção de participantes com resposta completa de úlcera oral na semana 12 (NRI)	22,3%	52,9%
Proporção de participantes com resposta completa de úlcera oral <sup>d</sup> na semana 12 (NRI)	47,6%	76,0%

ITT = intenção de tratar; LS = mínimos quadrados; MI = imputação múltipla; MMRM = modelo de efeitos misturados para medições repetidas; NRI = imputação do não respondedor; BID = duas vezes por dia.

<sup>a</sup> valor p < 0,0001 para todos apremilaste vs. placebo

<sup>b</sup> AUC = Área Sob a Curva.

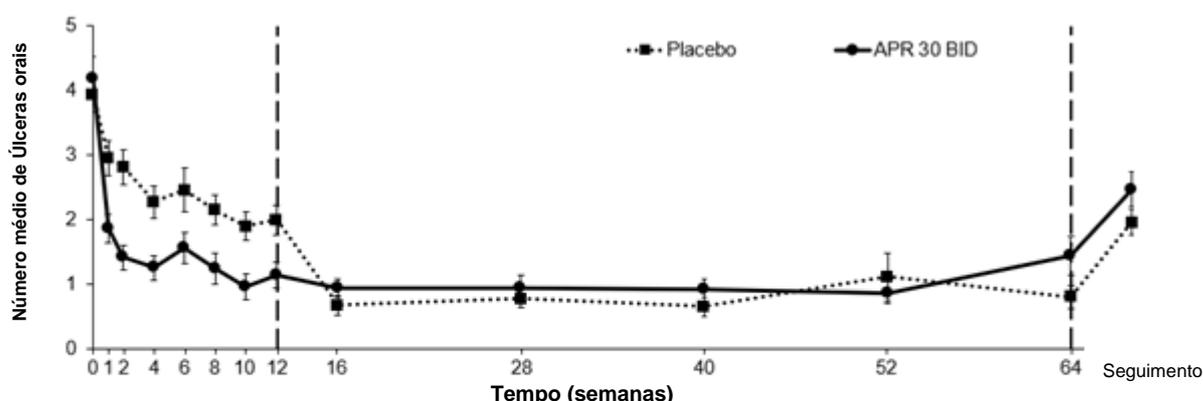
<sup>c</sup> EVA = Escala Visual Analógica; 0 = sem dor, 100 = pior dor possível.

<sup>d</sup> Resposta parcial da úlcera oral = número de úlceras orais reduzida por ≥ 50% após a situação basal (Análises exploratórias); valor p-nominal – < 0,0001

De entre 104 doentes originalmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia, 75 doentes (aproximadamente 72%) permaneceram neste tratamento à semana 64. Foi observada uma redução significativa na média do número de úlceras orais e dor de úlcera oral no grupo de tratamento apremilaste 30 mg duas vezes por dia, em comparação com o grupo de tratamento placebo em cada visita, logo na semana 1, até à semana 12 para número de úlceras orais ( $p \leq 0,0015$ ) e para dor de úlcera oral ( $p \leq 0,0035$ ). Entre os doentes que foram tratados de forma continuada com apremilaste e permaneceram no estudo, foram mantidas melhorias em úlceras orais e redução da dor de úlceras orais até à semana 64 (figuras 2 e 3).

Entre os doentes originalmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia que permaneceram no estudo, as proporções de doentes com uma resposta completa e resposta parcial de úlceras orais foram mantidas até à semana 64 (53,3% e 76,0% respetivamente).

**Figura 2. Número médio de úlceras orais por ponto temporal até à semana 64 (população ITT; DAO)**



Semanas	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seguimento
Placebo, n (Média)	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 2x/dia n (Média)	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)

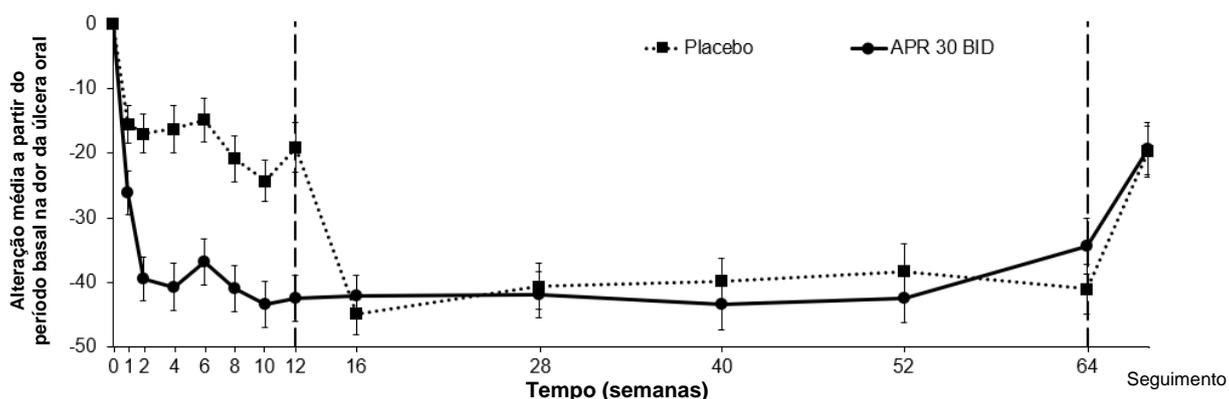
ITT = Intenção de Tratar; DAO = Dados Como Observado.

APR 30 BID = apremilaste 30 mg duas vezes por dia.

Nota: Placebo ou APR 30 mg BID indica o grupo de tratamento no qual os doentes foram aleatorizados. Doentes do grupo de tratamento placebo que mudaram para APR 30 2x/dia na semana 12.

O ponto de tempo de seguimento foi de 4 semanas depois dos doentes concluírem a semana 64 ou 4 semanas após os doentes descontinuarem o tratamento antes da semana 64.

**Figura 3. Alteração média desde o período basal na dor da úlcera oral numa escala analógica visual por ponto temporal até à semana 64 (População ITT; DAO)**



Semanas	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seguimento
Placebo, n (Média)	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 2x/dia n (Média)	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 = apremilaste duas vezes por dia; ITT = Intenção De Tratar; DAO = Dados Como Observados

Nota: Placebo ou APR 30 mg BID indica o grupo de tratamento no qual os doentes foram aleatorizados. Doentes do grupo de tratamento placebo mudaram para APR 30 2x/dia na semana 12.

O ponto de tempo de seguimento foi de 4 semanas depois dos doentes concluírem a semana 64 ou 4 semanas após os doentes descontinuarem o tratamento antes da semana 64.

### Melhorias na atividade geral da doença de Behçet

Apremilaste 30 mg duas vezes por dia, comparativamente com placebo, resultou numa redução significativa da atividade da doença, conforme demonstrado pela alteração média desde o período basal na semana 12 no BSAS ( $p < 0,0001$ ) e o BDCAF (BDCAI, Perceção do Doente da Atividade da Doença, e a Perceção Geral do Médico da Atividade da Doença; valores de  $p \leq 0,0335$  para todos os três componentes).

Entre os doentes originalmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia que permaneceram no estudo, foram mantidas as melhorias (alteração média desde o período basal) em ambas as BSAS e BDCAF à semana 64.

### Melhorias na qualidade de vida

Apremilaste 30 mg duas vezes por dia, comparativamente com placebo, resultou numa melhoria significativamente maior na Qualidade de Vida (QoL) à semana 12, conforme demonstrado pelo Questionário BD QoL ( $p = 0,0003$ ).

Entre os doentes originalmente aleatorizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia que permaneceram no estudo, foi mantida a melhoria no BD QoL à semana 64.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Apremilaste é bem absorvido com uma biodisponibilidade oral absoluta de aproximadamente 73%, com concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) a ocorrerem num tempo mediano ( $t_{max}$ ) de aproximadamente 2,5 horas. A farmacocinética de apremilaste é linear, com um aumento proporcional à dose da exposição sistémica no intervalo de dose dos 10 aos 100 mg por dia. A acumulação é

mínima quando apremilaste é administrado uma vez por dia e de cerca de 53% em indivíduos saudáveis e 68% em doentes com psoríase quando administrado duas vezes por dia. A coadministração com alimentos não altera a biodisponibilidade, portanto, apremilaste pode ser administrado com ou sem alimentos.

### Distribuição

A ligação de apremilaste às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 68%. O volume de distribuição (Vd) aparente médio é de 87 l, indicativo de distribuição extravascular.

### Biotransformação

Apremilaste é extensivamente metabolizado tanto por vias mediadas ou não mediadas pela CYP, incluindo oxidação, hidrólise e conjugação, o que sugere que é pouco provável que a inibição de uma única via de depuração possa causar uma interação medicamentosa acentuada. O metabolismo oxidativo de apremilaste é maioritariamente mediado pela CYP3A4, com pequenas contribuições da CYP1A2 e da CYP2A6. Apremilaste é o principal componente em circulação após a administração oral. Apremilaste é sujeito a um metabolismo extenso com apenas 3% e 7% do composto original administrado recuperado na urina e nas fezes, respetivamente. O principal metabolito inativo circulante é o conjugado glucoronídeo de *O*-demetil apremilaste (M12). A exposição a apremilaste diminui quando administrado concomitantemente com rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, o que é consistente com o facto de apremilaste ser um substrato da CYP3A4.

*In vitro*, apremilaste não é um inibidor ou indutor das enzimas do citocromo P450. Por conseguinte, é improvável que a coadministração de apremilaste com substratos das enzimas CYP afete a depuração e exposição de substâncias ativas metabolizadas pelas enzimas CYP.

*In vitro*, apremilaste é um substrato e um inibidor fraco da glicoproteína P ( $CI_{50} > 50 \mu M$ ), contudo, não é de prever que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes.

*In vitro*, apremilaste tem pouco ou nenhum efeito inibitório ( $CI_{50} > 10 \mu M$ ) no Transportador de Aniões Orgânicos (OAT)1 e no OAT3, no Transportador de Catiões Orgânicos (OCT)2, no Polipéptido Transportador de Aniões Orgânicos (OATP)1B1 e no OATP1B3 ou na proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e não é um substrato para estes transportadores. Como tal, é improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes quando apremilaste é coadministrado com fármacos que são substratos ou inibidores destes transportadores.

### Eliminação

A depuração plasmática de apremilaste é, em média, de cerca de 10 l/h em indivíduos saudáveis, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 9 horas. Após a administração oral de apremilaste radiomarcado, cerca de 58% e 39% da radioatividade é recuperada na urina e nas fezes, respetivamente, com cerca de 3% e 7% da dose radioativa recuperada sob a forma de apremilaste na urina e nas fezes, respetivamente.

### Doentes idosos

Apremilaste foi estudado em indivíduos jovens e idosos saudáveis. A exposição em indivíduos idosos (65 a 85 anos de idade) é cerca de 13% mais elevada na AUC e cerca de 6% mais elevada na  $C_{max}$  para apremilaste do que nos indivíduos jovens (18 a 55 anos de idade). Os dados farmacocinéticos em indivíduos com mais de 75 anos de idade, em ensaios clínicos, são limitados. Não é necessário um ajuste posológico para os doentes idosos.

### Compromisso renal

Não existe uma diferença significativa na farmacocinética de apremilaste em indivíduos com compromisso renal ligeiro ou moderado e indivíduos saudáveis emparelhados (n = 8 em cada grupo).

Os resultados sustentam não serem necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. A dose de apremilaste deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou CLcr < 30 ml/min). Em 8 indivíduos com compromisso renal grave aos quais foi administrada uma dose única de 30 mg de apremilaste, a AUC e a C<sub>max</sub> de apremilaste aumentaram em cerca de 89% e 42%, respetivamente.

#### Compromisso hepático

A farmacocinética de apremilaste e do seu principal metabolito M12 não é afetada por compromisso hepático moderado ou grave. Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e de toxicidade de dose repetida. Não existe evidência de potencial imunotóxico, de irritação dérmica ou fototóxico.

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce

Num estudo de fertilidade com ratinhos machos, apremilaste em doses orais de 1, 10, 25 e 50 mg/kg/dia não produziu efeitos na fertilidade masculina; o Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) para a fertilidade masculina foi superior a 50 mg/kg/dia, 3 vezes superior à exposição clínica.

Num estudo combinado de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento embriofetal em ratinhos fêmeas com doses orais de 10, 20, 40 e 80 mg/kg/dia, observou-se um prolongamento do ciclo estral e um aumento do tempo até ao acasalamento com doses de 20 mg/kg/dia e superiores; apesar disto, todos os ratinhos acasalaram e as taxas de gravidez não foram afetadas. O Nível Efeito Não Observado (NOEL) para a fertilidade feminina foi de 10 mg/kg/dia (1,0 vez superior à exposição clínica).

#### Desenvolvimento embriofetal

Num estudo combinado de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento embriofetal em ratinhos fêmeas com doses orais de 10, 20, 40 e 80 mg/kg/dia, os pesos absolutos e/ou relativos dos corações das mães aumentaram com doses de 20, 40 e 80 mg/kg/dia. Observou-se um aumento dos números de reabsorções precoces e diminuição do número de ossos társicos ossificados com 20, 40 e 80 mg/kg/dia. Observou-se uma redução dos pesos fetais e atraso na ossificação do osso supraoccipital do crânio com 40 e 80 mg/kg/dia. O NOEL materno e de desenvolvimento no ratinho foi de 10 mg/kg/dia (1,3 vezes superior à exposição clínica).

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal no macaco, doses orais de 20, 50, 200 e 1.000 mg/kg/dia resultaram num aumento relacionado com a dose de perda pré-natal (abortos) com doses de 50 mg/kg/dia e superiores; não se observou qualquer efeito relacionado com o medicamento de ensaio nas perdas pré-natais com 20 mg/kg/dia (1,4 vezes superior à exposição clínica).

#### Desenvolvimento pré e pós-natal

Num estudo pré e pós-natal, apremilaste foi administrado por via oral a ratinhos fêmeas grávidas em doses de 10, 80 e 300 mg/kg/dia desde o Dia 6 de Gestação (DG) ao dia 20 de aleitamento. Observaram-se reduções e aumentos do peso corporal materno e uma morte associada a dificuldades no trabalho de parto com 300 mg/kg/dia. Foram também observados sinais físicos de toxicidade materna associada ao trabalho de parto num ratinho com 80 e 300 mg/kg/dia. Observou-se um aumento da morte das crias no período peri e pós-natal e uma redução dos pesos corporais das crias durante a primeira semana de aleitamento com doses  $\geq$  80 mg/kg/dia ( $\geq$  4,0 vezes superior à exposição clínica). Não se verificaram efeitos relacionados com apremilaste na duração da gravidez, no número de ratinhos fêmeas grávidas no fim do período de gestação, no número de ratinhos fêmeas que deram à

luz ou quaisquer efeitos de desenvolvimento nas crias depois do dia 7 do período pós-natal. É provável que os efeitos de desenvolvimento observados nas crias durante a primeira semana do período pós-natal estivessem relacionados com a toxicidade na cria relacionada com apremilaste (diminuição do peso das crias e viabilidade) e/ou ausência de cuidados maternos (maior incidência de ausência de leite no estômago das crias). Todos os efeitos do desenvolvimento foram observados durante a primeira semana do período pós-natal; não foram observados efeitos relacionados com apremilaste durante os restantes períodos pré e pós-desmame, incluindo os parâmetros de maturação sexual, comportamentais, de acasalamento, fertilidade e uterinos. O NOEL para a toxicidade materna e para a geração F1 no ratinho foi de 10 mg/kg/dia (1,3 vezes superior à AUC clínica).

#### Estudos de carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos não mostraram haver evidência de carcinogenicidade relacionada com o tratamento com apremilaste.

#### Estudos de genotoxicidade

Apremilaste não é genotóxico. Apremilaste não induziu mutações num ensaio de Ames ou aberrações cromossômicas em culturas de linfócitos de sangue periférico humano na presença ou ausência de ativação metabólica. Apremilaste não foi clastogénico num ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratinhos com doses até 2.000 mg/kg/dia.

#### Outros estudos

Não existe evidência de potencial imunotóxico, de irritação dérmica ou fototóxico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)  
Lactose monohidratada  
Croscarmelose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E572)  
Sílica coloidal anidra (E551)

#### Película de revestimento

Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Monoglicéridos diacetilados (E472a)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

Os comprimidos de 20 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172).

Os comprimidos de 30 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro preto (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Apremilaste Accord 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimidos revestidos por película (embalagem de início)

Blisteres de PVC/PVDC-folha de alumínio contendo 27 comprimidos revestidos por película (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película

Blister de PVC/PVDC- alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película, acondicionados em embalagens de 56 comprimidos ou em embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película.

Blister perfurado de PVC/PVDC-alumínio de dose única contendo 14 x 1 comprimidos revestidos por película, embalados em embalagens de 56 x 1 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1796/001-004

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul. Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht  
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### • **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### • **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Carteira contendo a embalagem de início de tratamento para 2 semanas**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apremilaste Accord 10 mg comprimidos revestidos por película  
Apremilaste Accord 20 mg comprimidos revestidos por película  
Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película  
apremilaste

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg, 20 mg ou 30 mg de apremilaste.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
Embalagem de início de tratamento

Cada embalagem de 27 comprimidos revestidos por película para um esquema de tratamento de 2 semanas contém:

4 comprimidos revestidos por película de 10 mg  
4 comprimidos revestidos por película de 20 mg  
19 comprimidos revestidos por película de 30 mg

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Semana 1

Semana 2

Dia 1 – Dia 7

Dia 8 – Dia 14

*Símbolo do sol para a dose da manhã*

*Símbolo da lua para a dose da noite*

Consulte a carteira para saber a dose diária

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1796/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Apremilaste Accord 10 mg  
Apremilaste Accord 20 mg  
Apremilaste Accord 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister (indicações impressas diretamente no cartão da carteira com o blister em branco selado  
no interior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apremilaste Accord 10 mg comprimidos  
Apremilaste Accord 20 mg comprimidos  
Apremilaste Accord 30 mg comprimidos

apremilaste

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película  
apremilaste

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilaste.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película  
56 comprimidos revestidos por película  
56 x 1 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**12. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1796/002  
EU/1/24/1796/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Apremilaste Accord 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (com caixa azul)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película  
apremilaste

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilaste.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**12. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1796/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Apremilaste Accord 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INTERMÉDIA DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS (sem caixa azul)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película  
apremilaste

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilaste.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

56 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**12. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1796/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Apremilaste Accord 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Apremilaste Accord 30 mg comprimidos  
apremilaste

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Via oral.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Apremilaste Accord 10 mg comprimidos revestidos por película**  
**Apremilaste Accord 20 mg comprimidos revestidos por película**  
**Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película**  
apremilaste

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Apremilaste Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Apremilaste Accord
3. Como tomar Apremilaste Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Apremilaste Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Apremilaste Accord e para que é utilizado**

#### **O que é Apremilaste Accord**

Apremilaste Accord contém a substância ativa ‘apremilaste’. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase 4 que ajudam a reduzir a inflamação.

#### **Para que é utilizado Apremilaste Accord**

Apremilaste Accord é utilizado para tratar adultos com as seguintes doenças:

- **Artrite psoriática ativa** - se não puder utilizar outro tipo de medicamento chamado ‘Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença’ (DMARDs) ou se já experimentou um destes medicamentos e o mesmo não funcionou.
- **Psoríase em placas crónica moderada a grave** - se não puder utilizar um dos seguintes tratamentos ou se já experimentou um destes tratamentos e o mesmo não funcionou:
  - fototerapia - um tratamento em que certas áreas da pele são expostas a luz ultravioleta
  - terapêutica sistémica - um tratamento que afeta todo o corpo e não apenas uma área local, tais como a ‘ciclosporina’, o ‘metotrexato’ ou o ‘psoraleno’.
- **Doença de Behçet (DB)** - para tratar as úlceras na boca que é um problema frequente para pessoas com esta doença.

#### **O que é a artrite psoriática**

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada de psoríase, uma doença inflamatória da pele.

## **O que é a psoríase em placas**

A psoríase é uma doença inflamatória da pele que pode causar manchas na pele que podem ser vermelhas, escamosas, espessas, com comichão e dolorosas, podendo também afetar o couro cabeludo e as unhas.

## **O que é a doença de Behçet**

A doença de Behçet é uma doença inflamatória rara, que afeta muitas partes do corpo. O problema mais frequente são úlceras na boca.

## **Como funciona Apremilaste Accord**

A artrite psoriática, a psoríase e a doença de Behçet são geralmente doenças que duram toda a vida e para as quais não existe atualmente uma cura. Apremilaste Accord funciona reduzindo a atividade de uma enzima no corpo chamada 'fosfodiesterase 4', que está envolvida no processo de inflamação. Ao reduzir a atividade desta enzima, Apremilaste Accord pode ajudar a controlar a inflamação associada à artrite psoriática, à psoríase e à doença de Behçet e, por conseguinte, reduzir os sinais e sintomas destas doenças.

Na artrite psoriática, o tratamento com Apremilaste Accord resulta numa melhoria das articulações inchadas e dolorosas podendo melhorar a sua função física em geral.

Na psoríase, o tratamento com Apremilaste Accord resulta numa redução das placas psoriáticas na pele e outros sinais e sintomas da doença.

Na doença de Behçet, o tratamento com Apremilaste Accord reduz o número de úlceras na boca e pode pará-las completamente. Pode também reduzir a dor associada.

Apremilaste Accord também demonstrou melhorar a qualidade de vida nos doentes com psoríase, com artrite psoriática ou com doença de Behçet. Isto significa que o impacto da sua doença nas atividades diárias, relacionamentos e outros fatores deve ser menor do que anteriormente.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Apremilaste Accord**

### **Não tome Apremilaste Accord**

- se tem alergia a apremilaste ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida ou pensa que possa estar grávida.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Apremilaste Accord.

### **Depressão e pensamentos suicidas**

Informe o seu médico antes de iniciar Apremilaste Accord se tiver depressão que esteja a piorar com pensamentos suicidas.

Você ou o seu prestador de cuidados devem também informar o seu médico imediatamente sobre quaisquer alterações no comportamento ou humor, sentimentos de depressão e quaisquer pensamentos suicidas que possa ter após tomar Apremilaste Accord.

### **Problemas renais graves**

Se tiver problemas renais graves, a sua dose será diferente – ver secção 3.

### **Se estiver abaixo do peso**

Fale com o seu médico enquanto estiver a tomar Apremilaste Accord se perder peso sem intenção de o fazer.

### **Problemas intestinais**

Se tiver diarreia, náuseas ou vómitos graves, deve falar com o seu médico.

### **Crianças e adolescentes**

Apremilaste Accord não foi estudado em crianças e adolescentes e, por isso, não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com 17 anos de idade e menos.

### **Outros medicamentos e Apremilaste Accord**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Apremilaste Accord pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Da mesma forma, alguns medicamentos podem afetar o modo como Apremilaste Accord atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Apremilaste Accord se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- rifampicina – um antibiótico utilizado para a tuberculose
- fenitoína, fenobarbital e carbamazepina - medicamentos utilizados no tratamento de convulsões ou epilepsia
- hipericão – um medicamento à base de ervas para a ansiedade e depressão ligeiras.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Existe pouca informação sobre os efeitos de Apremilaste Accord na gravidez. Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Apremilaste Accord. Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Não deve utilizar Apremilaste Accord enquanto estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Apremilaste Accord não tem efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Apremilaste Accord contém lactose**

Apremilaste Accord contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Apremilaste Accord**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

## Quanto é que deve tomar

- Quando começar a tomar Apremilaste Accord pela primeira vez, receberá uma ‘embalagem de início de tratamento’ que contém todas as doses conforme indicadas na tabela abaixo.
- A ‘embalagem de início de tratamento’ está claramente rotulada para assegurar que toma o comprimido correto à hora correta
- O seu tratamento começará com uma dose mais baixa, aumentando gradualmente ao longo dos primeiros 6 dias de tratamento.
- A ‘embalagem de início de tratamento’ incluirá também comprimidos suficientes para mais 8 dias com a dose recomendada (dias 7 a 14).
- A dose recomendada de Apremilaste Accord é de 30 mg duas vezes por dia depois da fase de titulação estar concluída - uma dose de 30 mg de manhã e uma dose de 30 mg à noite, com um intervalo de aproximadamente 12 horas, com ou sem alimentos.
- Isto corresponde a uma dose diária total de 60 mg. Ao fim do dia 6 terá atingido esta dose recomendada.
- Assim que tiver atingido a dose recomendada, receberá apenas os comprimidos na dosagem de 30 mg nas embalagens que lhe foram prescritas. Só terá de passar uma vez por esta fase de aumento gradual da sua dose, mesmo se reiniciar o tratamento.

Dia	Dose da manhã	Dose da noite	Dose diária total
<b>Dia 1</b>	10 mg (cor-de-rosa)	<b>Não tome uma dose</b>	10 mg
<b>Dia 2</b>	10 mg (cor-de-rosa)	10 mg (cor-de-rosa)	20 mg
<b>Dia 3</b>	10 mg (cor-de-rosa)	20 mg (castanho)	30 mg
<b>Dia 4</b>	20 mg (castanho)	20 mg (castanho)	40 mg
<b>Dia 5</b>	20 mg (castanho)	30 mg (bege)	50 mg
<b>Dia 6 em diante</b>	30 mg (bege)	30 mg (bege)	60 mg

## Pessoas com problemas graves de rins

Se tem problemas graves de rins então a dose recomendada de Apremilaste Accord é de 30 mg **uma vez por dia (dose da manhã)**. O seu médico discutirá consigo a forma de aumentar a sua dose quando começar a tomar Apremilaste Accord pela primeira vez.

## Como e quando tomar Apremilaste Accord

- Apremilaste Accord é para via oral.
- Engula os comprimidos inteiros, de preferência com água.
- Pode tomar os comprimidos com ou sem alimentos.
- Tome Apremilaste Accord mais ou menos à mesma hora todos os dias, um comprimido de manhã e um comprimido à noite.

Se a sua doença não tiver melhorado ao fim de seis meses de tratamento, deve falar com o seu médico.

## Se tomar mais Apremilaste Accord do que deveria

Se tomar mais Apremilaste Accord do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto.

## Caso se tenha esquecido de tomar Apremilaste Accord

- No caso de se esquecer de uma dose de Apremilaste Accord, tome-a assim que se lembrar. Se estiver próximo da hora da sua dose seguinte, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **Se parar de tomar Apremilaste Accord**

- Deve continuar a tomar Apremilaste Accord até o seu médico lhe dizer para parar.
- Não pare de tomar Apremilaste Accord sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves – depressão e pensamentos suicidas**

Informe imediatamente o seu médico, sobre quaisquer alterações no comportamento ou humor, sentimentos de depressão, pensamentos suicidas ou comportamento suicida (isto é pouco frequente).

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diarreia
- náuseas
- dores de cabeça
- infeções do trato respiratório superior tais como constipações, nariz com corrimento, sinusite

### **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- tosse
- dores nas costas
- vômitos
- sensação de cansaço
- dor de estômago
- perda de apetite
- evacuação frequente
- dificuldade em dormir (insónias)
- indigestão ou azia
- inflamação e inchaço das vias respiratórias nos seus pulmões (bronquite).
- constipação comum (nasofaringite)
- depressão
- enxaqueca
- dores de cabeça de tensão

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- erupção cutânea
- urticária
- perda de peso
- reação alérgica
- hemorragia nos intestinos ou no estômago
- ideação ou comportamento suicida

### **Efeitos indesejáveis desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reação alérgica grave (pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que poderá levar a dificuldade ao respirar ou ao engolir)

Se tiver 65 anos de idade ou mais, poderá correr um risco acrescido de complicações como diarreia, náuseas e vômitos graves. Se os seus problemas intestinais se tornarem graves, deve falar com o seu médico.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Apremilaste Accord**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, na carteira ou na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não utilize este medicamento se verificar quaisquer danos ou sinais de adulteração da embalagem do medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Apremilaste Accord**

A substância ativa é apremilaste.

Apremilaste Accord 10 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 10 mg de apremilaste.

Apremilaste Accord 20 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 20 mg de apremilaste.

Apremilaste Accord 30 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilaste.

Os outros componentes do núcleo do comprimido são celulose microcristalina, lactose monohidratada, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

- A película de revestimento contém hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), monoglicéridos diacetilados (E472a), óxido de ferro vermelho (E172).
- O comprimido revestido por película de 20 mg também contém óxido de ferro amarelo (E172).
- O comprimido revestido por película de 30 mg também contém óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro preto (E172).

### **Qual o aspeto de Apremilaste Accord e conteúdo da embalagem**

Apremilaste Accord 10 mg comprimido revestido por película é um comprimido revestido por película cor-de-rosa, biconvexo, em forma de losango, com “A1” gravado num dos lados e liso no outro lado. O tamanho do comprimido é aproximadamente 8 x 5 mm.

Apremilaste Accord 20 mg comprimido revestido por película é um comprimido revestido por película castanho, biconvexo, em forma de losango, com “A2” gravado num dos lados e liso no outro lado. O tamanho do comprimido é aproximadamente 10 x 6 mm.

Apremilaste Accord 30 mg comprimido revestido por película é um comprimido revestido por película bege, biconvexo, em forma de losango, com “A3” gravado num dos lados e liso no outro lado. O tamanho do comprimido é aproximadamente 12 x 6 mm.

#### Apresentações

- A embalagem de início de tratamento é uma carteira dobrada que contém 27 comprimidos revestidos por película: 4 x 10 mg comprimidos, 4 x 20 mg comprimidos e 19 x 30 mg comprimidos.
- A embalagem padrão mensal contém 56 x 30 mg comprimidos revestidos por película ou blisters de dose única perfurados de 56 x 1 30 mg comprimidos revestidos por película.
- A embalagem trimestral padrão contém 168 comprimidos revestidos por película de 30 mg (3 embalagens de 56).

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

#### **Fabricante**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.