

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Otezla 10 mg comprimidos revestidos por película
Otezla 20 mg comprimidos revestidos por película
Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Otezla 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de apremilast.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 57 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

Otezla 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de apremilast.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 114 mg de lactose (sob a forma de lactose monohidratada).

Otezla 30 mg comprimidos revestidos

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilast.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 171 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).

Otezla 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de 10 mg, cor-de-rosa, em forma de losango, com 8 mm de comprimento e “APR” gravado num dos lados e “10” no lado oposto.

Otezla 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de 20 mg, castanho, em forma de losango, com 10 mm de comprimento e “APR” gravado num dos lados e “20” no lado oposto.

Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de 30 mg, bege, em forma de losango, com 12 mm de comprimento e “APR” gravado num dos lados e “30” no lado oposto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite psoriática

Otezla, em monoterapia ou em associação com Medicamentos Antirreumáticos Modificadores da Doença (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs*), está 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

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

Doença de Behçet

Otezla está 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 Otezla 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 apremilast 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	Manhã	Tarde	Manhã	Tarde	Manhã	Tarde	Manhã	Tarde	Manhã	Tarde
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Se o 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 Beçhet (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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast em crianças com 0 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Otezla 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 vômitos

No período pós-comercialização, foram notificados casos de diarreia, náuseas e vômitos graves associados à utilização de apremilast. 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 vômitos graves, poderá ser necessário descontinuar o tratamento com apremilast.

Perturbações do foro psiquiátrico

Apremilast 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 no âmbito de pós-comercialização (ver secção 4.8). Os riscos e os benefícios do início ou continuação do tratamento com apremilast 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 apremilast seja descontinuado.

Compromisso renal grave

Otezla 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 apremilast, que pode resultar numa perda de eficácia de apremilast. Assim, a utilização de indutores potentes da enzima CYP3A4 (p. ex., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipericão) com apremilast não é recomendada. A coadministração de apremilast 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 apremilast diminuiu quando administrado concomitantemente com indutores potentes da CYP3A4 (p. ex., rifampicina) e pode resultar numa diminuição da resposta clínica.

Em estudos clínicos, apremilast 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 apremilast. Apremilast pode ser coadministrado com um inibidor potente da CYP3A4, tal como cetoconazol.

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

Não se verificaram interações farmacocinéticas entre apremilast e contraceptivos orais contendo etinilestradiol e norgestimato. Apremilast 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 apremilast em mulheres grávidas, é limitada.

Apremilast está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). Os efeitos de apremilast 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

Apremilast foi detetado no leite de ratinhos lactantes (ver secção 5.3). Desconhece-se se apremilast ou os seus metabolitos, são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para o lactente e, portanto, apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast e na experiência pós-comercialização. As frequências das reações adversas medicamentosas são as notificadas nos braços de apremilast nos quatro estudos de fase III na PsA (n = 1.945) ou nos dois estudos de fase III na PSOR (n = 1.184) e no estudo de fase III na DB (n = 207) (a frequência mais elevada de qualquer um dos grupos de dados está representada 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)

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

*Pelo menos uma destas reações adversas foi notificada como grave

^a Frequência reportada 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 apremilast foi de 1,99 kg. Em 14,3% dos doentes a receberem apremilast observou-se uma perda de peso entre 5-10% enquanto em 5,7% dos doentes a receberem apremilast 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 apremilast descontinuaram o tratamento devido à reação adversa de perda de peso. A média observada de perda de peso em doentes na DB tratados com apremilast durante 52 semanas foi 0,52 kg. Foi observada perda de peso para um total de 11,8% de doentes a receber apremilast entre 5-10% enquanto que 3,8% dos doentes a receber apremilast 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 ≥ 65 anos podem correr um risco acrescido de complicações como diarreia, náuseas e vómitos graves (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

A segurança de apremilast 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 apremilast 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

Apremilast 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

Apremilast, 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- α , 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, apremilast modulou significativamente, mas não inibiu na sua totalidade, os níveis de proteínas plasmáticas de IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 e TNF- α . Após 40 semanas de tratamento com apremilast, 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, apremilast 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 apremilast houve uma associação positiva significativa entre a mudança de TNF-alfa do plasma e eficácia clínica como medido pelo número de úlceras orais.

Apremilast 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 apremilast 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 (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 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, apremilast 20 mg ou apremilast 30 mg administrado três 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). Apremilast foi utilizado em monoterapia (34,8%) ou em associação com doses estáveis de DMARDs de pequenas moléculas (65,2%). Os doentes receberam apremilast em associação com um ou mais dos seguintes: metotrexato (MTX, ≤ 25 mg/semana; 54,5%), sulfasalazina (SSZ, ≤ 2 g/dia; 9,0%), e leflunomida (LEF, ≤ 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 apremilast 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 apremilast 20 mg ou 30 mg duas vezes por dia. Após 52 semanas de tratamento, os doentes puderam continuar

com apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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

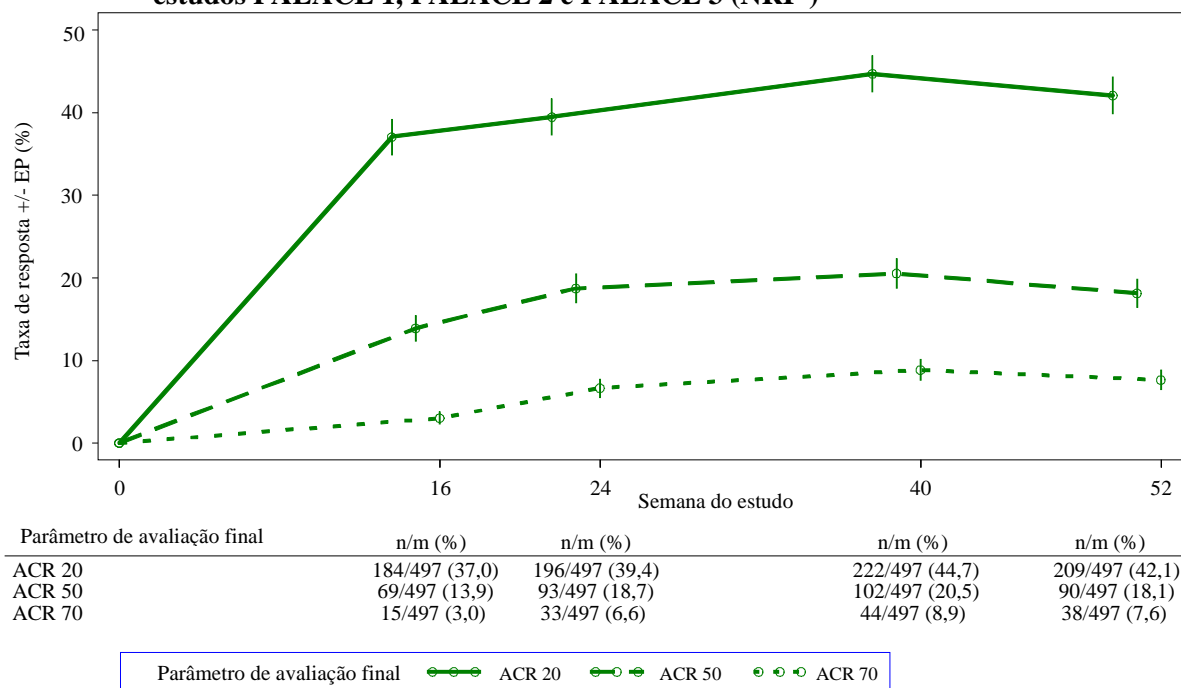
N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		AGRUPADOS	
	Placebo +/- DMARDs N = 168	Apremilast 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 168	Placebo +/- DMARDs N = 159	Apremilast 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 162	Placebo +/- DMARDs N = 169	Apremilast 30 mg duas vezes por dia +/- DMARDs N = 167	Placebo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

*p ≤ 0,01 para apremilast vs. placebo.

**p ≤ 0,001 para apremilast vs. placebo.

^aN 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast foram semelhantes nos doentes medicados e não medicados com DMARDs concomitantemente, incluindo MTX. Os doentes previamente tratados com DMARDs ou com biológicos que receberam apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast. Entre os doentes que permaneceram no tratamento com apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast em comparação com placebo à semana 16 e 24. Entre os doentes que permaneceram no tratamento com apremilast, 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 apremilast 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) ≥ 12 , Avaliação Global pelo Médico (sPGA) ≥ 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 30 mg duas vezes por dia.

Após 52 semanas de tratamento, os doentes puderam continuar com apremilast 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 apremilast 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, apremilast 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^a LOCF^b)

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

* p < 0,0001 para apremilast 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.

^a FAS = Conjunto de Análise Total

^b LOCF= Última Observação Efetuada

^c PASI = Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase

^d sPGA = Avaliação Global pelo Médico

^e BSA = Área de Superfície Corporal

^f VAS = Escala Visual Analógica; 0 = melhor, 100 = pior

^g DLQI = Índice Dermatológico de Qualidade de Vida; 0 = melhor, 30 = pior

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

O benefício clínico de apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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
Alteração percentual da PASI desde o início do estudo, média (%) ± DP^a	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
Alteração do DLQI desde o início do estudo, média ± DP^a	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
Proporção de indivíduos com PGA de Psoríase do Couro Cabeludo (ScPGA) de 0 ou 1, n/N (%)^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)

^a 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.

^b 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast. 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast.

Nos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2, foram observadas melhorias significativas na psoríase do couro cabeludo de intensidade pelo menos moderada (≥ 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast em comparação com placebo.

Entre os 832 doentes que foram inicialmente aleatorizados para apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast foi de uma forma geral comparável à dos estudos de 52 semanas.

Doença de Behçet

Foram avaliadas a segurança e eficácia de apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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

Apremilast 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)

Parâmetro de avaliação^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg 2x/dia N = 104
AUC ^b 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 ^c 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 ^d 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 respondente; BID = duas vezes por dia.

^a valor $p < 0,0001$ para todos apremilast vs. placebo

^b AUC = Área Sob a Curva.

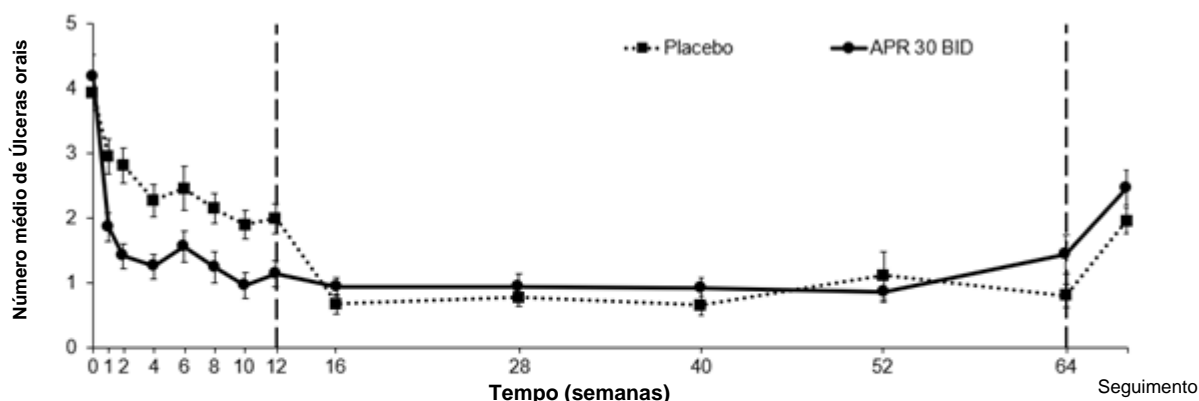
^c EVA = Escala Visual Analógica; 0 = sem dor, 100 = pior dor possível.

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

De entre 104 doentes originalmente aleatorizados para apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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)

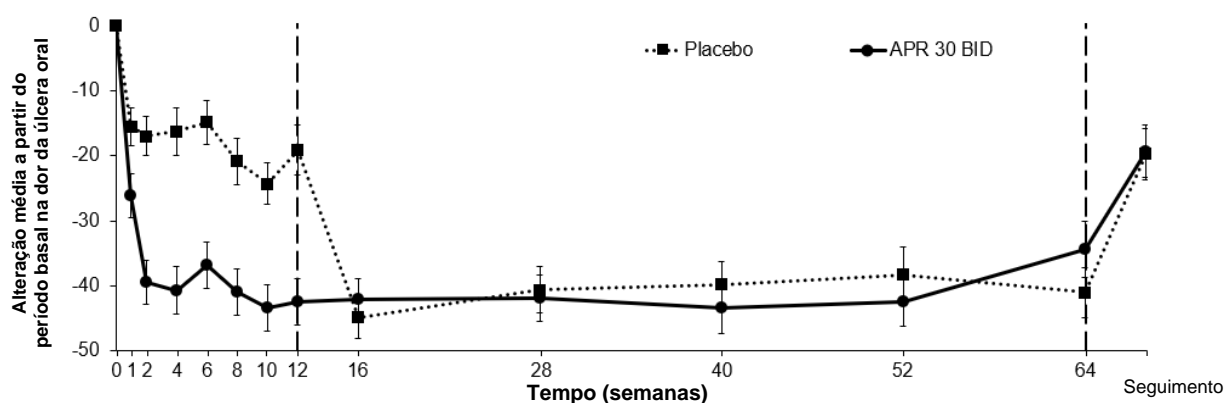
ITT = Intenção de Tratar; DAO = Dados Como Observado.

APR 30 BID = apremilast 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 = apremilast duas vezes por dia; ITT = Intenção De Tratar; DAO = Dados Como Observados

Nota: Placebo ou APR 30 mg 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

Apremilast 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 apremilast 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

Apremilast 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 apremilast 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

Apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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, apremilast pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

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

Biotransformação

Apremilast 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 apremilast é maioritariamente mediado pela CYP3A4, com pequenas contribuições da CYP1A2 e da CYP2A6. Apremilast é o principal componente em circulação após a administração oral. Apremilast 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 apremilast (M12). A exposição a apremilast diminui quando administrado concomitantemente com rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, o que é consistente com o facto de apremilast ser um substrato da CYP3A4.

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

In vitro, apremilast 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, apremilast 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 apremilast é coadministrado com fármacos que são substratos ou inibidores destes transportadores.

Eliminação

A depuração plasmática de apremilast 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 apremilast 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 apremilast na urina e nas fezes, respetivamente.

Doentes idosos

Apremilast 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 apremilast 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 apremilast 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 apremilast deve ser reduzida para 30 mg uma vez por dia em doentes com compromisso renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² ou CLcr < 30 ml/min). Em 8 indivíduos com compromisso renal grave aos quais foi administrada uma dose única de 30 mg de apremilast, a AUC e a C_{max} de apremilast aumentaram em cerca de 89% e 42%, respetivamente.

Compromisso hepático

A farmacocinética de apremilast 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, apremilast 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, apremilast 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 apremilast 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 apremilast (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 apremilast 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 apremilast.

Estudos de genotoxicidade

Apremilast não é genotóxico. Apremilast 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. Apremilast 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
Lactose monohidratada
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350)
Talco
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

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película

Blísteres de PVC/folha de alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película, em apresentações de 56 comprimidos e de 168 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

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

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

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/981/002 – apresentação de 56 comprimidos

EU/1/14/981/003 – apresentação de 168 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015

Data da última renovação: 23 de agosto de 2019

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

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

Otezla 10 mg comprimidos revestidos por película
Otezla 20 mg comprimidos revestidos por película
Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película
apremilast

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

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

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

Código QR a ser incluído

www.otezla-eu-pil.com

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

Não conservar acima de 30°C.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

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

EU/1/14/981/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 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 (A informação está impressa diretamente na carteira com o blister em branco selado no interior)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Otezla 10 mg comprimidos
Otezla 20 mg comprimidos
Otezla 30 mg comprimidos

apremilast

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película
apremilast

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

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilast.

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
168 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Código QR a ser incluído
www.otezla-eu-pil.com

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

Não conservar acima de 30°C.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

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

EU/1/14/981/002 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/981/003 168 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Otezla 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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Otezla 30 mg comprimidos
apremilast

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Otezla 10 mg comprimidos revestidos por película
Otezla 20 mg comprimidos revestidos por película
Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película
apremilast

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Otezla e para que é utilizado

O que é Otezla

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

Para que é utilizado Otezla

Otezla 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 Otezla

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. Otezla 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, Otezla pode ajudar a controlar a inflamação associada à artrite psoriática, à psoríase e a doença de Behçet e, por conseguinte, reduzir os sinais e sintomas destas doenças.

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

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

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

Otezla 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 Otezla

Não tome Otezla

- se tem alergia a apremilast 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 Otezla.

Depressão e pensamentos suicidas

Informe o seu médico antes de iniciar Otezla 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 Otezla.

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 Otezla 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

Otezla 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 Otezla

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 Otezla pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Da mesma forma, alguns medicamentos podem afetar o modo como Otezla atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Otezla 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 Otezla na gravidez. Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Otezla. Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Não deve utilizar Otezla enquanto estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Otezla não tem efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Otezla contém lactose

Otezla 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 Otezla

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 Otezla 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 Otezla 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
Dia 1	10 mg (cor-de-rosa)	Não tome uma dose	10 mg
Dia 2	10 mg (cor-de-rosa)	10 mg (cor-de-rosa)	20 mg
Dia 3	10 mg (cor-de-rosa)	20 mg (castanho)	30 mg
Dia 4	20 mg (castanho)	20 mg (castanho)	40 mg
Dia 5	20 mg (castanho)	30 mg (bege)	50 mg
Dia 6 em diante	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 Otezla 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 Otezla pela primeira vez.

Como e quando tomar Otezla

- Otezla é para via oral.
- Engula os comprimidos inteiros, de preferência com água.
- Pode tomar os comprimidos com ou sem alimentos.
- Tome Otezla 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 Otezla do que deveria

Se tomar mais Otezla 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 Otezla

- No caso de se esquecer de uma dose de Otezla, 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 Otezla

- Deve continuar a tomar Otezla até o seu médico lhe dizer para parar.
- Não pare de tomar Otezla 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
- dor de cabeça
- infecções 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
- dor 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, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Otezla

- 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.
- Não conservar acima de 30°C.
- 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 Otezla

A substância ativa é apremilast.

- Otezla 10 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 10 mg de apremilast.
- Otezla 20 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 20 mg de apremilast.
- Otezla 30 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 30 mg de apremilast.

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

- A película de revestimento contém álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol (3350), talco, 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 Otezla e conteúdo da embalagem

Otezla 10 mg comprimido revestido por película é um comprimido revestido por película cor-de-rosa, em forma de losango, com “APR” gravado num dos lados e “10” no lado oposto.

Otezla 20 mg comprimido revestido por película é um comprimido revestido por película castanho, em forma de losango, com “APR” gravado num dos lados e “20” no lado oposto.

Otezla 30 mg comprimido revestido por película é um comprimido revestido por película bege, em forma de losango, com “APR” gravado num dos lados e “30” no lado oposto.

Apresentações

- A embalagem de iniciação do 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.
- A embalagem padrão trimestral contém 168 x 30 mg comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação detalhada e atualizada sobre este medicamento através da leitura do código QR na embalagem exterior com um smartphone. A mesma informação também está disponível no seguinte URL: www.otezla-eu-pil.com.

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