



OTEZLA[®]

(apremilaste)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Comprimido Revestido

10 mg

20 mg

30 mg

OTEZLA®
apremilaste

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

Cada embalagem contém:

- 27 comprimidos revestidos (4 comprimidos revestidos de 10 mg + 4 comprimidos revestidos de 20 mg + 19 comprimidos revestidos de 30 mg) ou
- 56 comprimidos revestidos de 30 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

apremilaste..... ...	10 mg
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro vermelho.....	q.s
apremilaste..... ...	20 mg
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.....	q.s
apremilaste.....	30 mg
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto..... ...	q.s

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1 Artrite psoriásica

OTEZLA, em monoterapia ou associado com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos que não tiveram uma resposta adequada ou foram intolerantes à terapia anterior com DMARD.

1.2 Psoríase

OTEZLA é indicado para o tratamento da psoríase em placas crônica, moderada a grave, em pacientes adultos que não responderam, têm contraindicação ou são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Artrite psoriásica

2.1.1 Artrite psoriásica – PALACE 1/2/3

A segurança e a eficácia de apremilaste foram avaliadas em 3 estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo (Estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3) de desenho semelhante em 1493 pacientes adultos com artrite psoriásica (APs) ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) apesar do tratamento anterior com DMARD, incluindo tratamento com DMARD de origem biológica (por exemplo, bloqueadores de TNF limitado a número menor ou igual a 10% dos pacientes) ou tratamento atual com terapia de DMARD de origem sintética. Os pacientes incluídos nestes estudos foram diagnosticados com APs há no mínimo 6 meses. Foi exigida uma lesão cutânea psoriásica mensurável de, no mínimo, 2 cm de diâmetro no estudo PALACE 3. Entre os 3 estudos, os pacientes foram atribuídos de modo randomizado a placebo (n = 496), apremilaste 20 mg (n = 500) ou apremilaste 30 mg (n = 497) administrado via oral duas vezes ao dia. Foi permitido que os pacientes recebessem doses estáveis de metotrexato (MTX) concomitante (≤ 25 mg/semana), sulfassalazina (SSZ) (≤ 2 g/dia), leflunomida (LEF) (≤ 20 mg/dia), dose baixa de corticosteroides orais (equivalente a ≤ 10 mg de prednisona ao dia) e/ou medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) durante o estudo. As atribuições ao tratamento foram estratificadas com base no uso de DMARD de origem sintética no período basal nos estudos PALACE 1, 2 e 3. Houve estratificação adicional da área de superfície corporal (ASC) $\geq 3\%$ com psoríase no PALACE 3. Foram excluídos os pacientes que tiveram insucessos terapêuticos de > 3 agentes para APs (produtos sintéticos ou

biológicos) ou > 1 biológico bloqueador de TNF

O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que atingiram 20% de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR20) na semana 16. Os dados de eficácia controlados com placebo foram coletados e analisados até a semana 24. Com base no desenho do estudo, os pacientes cujas contagens de articulações dolorosas e edemaciadas não tiveram melhora em no mínimo 20% foram considerados não respondedores na semana 16. Os pacientes tratados com placebo considerados não respondedores foram randomizados novamente em 1:1 em modo cego a apremilaste 20 mg duas vezes ao dia ou 30 mg duas vezes ao dia. Os pacientes tratados com apremilaste permaneceram em seu tratamento inicial. Na semana 24, todos os pacientes restantes tratados com placebo foram randomizados novamente em 1:1 ao tratamento ativo com apremilaste 20 mg ou 30 mg duas vezes ao dia. Ao final de 52 semanas, os pacientes puderam entrar em um estudo de extensão aberta em longo prazo por uma duração total de até 5 anos.

Os pacientes em cada subtipo de APs foram incluídos entre os 3 estudos, incluindo poliartrite simétrica (62,0%), oligoartrite assimétrica (26,9%), artrite de interfalangeana distal (IF) (6,2%), artrite mutilante (2,7%) e espondilite predominante (2,1%). Pacientes com entesite preexistente (63%) e dactilite preexistente (42%) foram incluídos. A duração mediana da APs foi de 5 anos. Os pacientes receberam terapia concomitante com no mínimo uma DMARD (total 65,2%), MTX (54,5%), SSZ (9,0%), LEF (7,4%), dose baixa de corticosteroides orais (13,9%) e AINEs (70,7%). O tratamento anterior apenas com DMARDs de origem sintética foi reportado em 76,4% dos pacientes e o tratamento anterior com DMARDs de origem biológica foi reportado em 22,4% dos pacientes, incluindo 7,8% que apresentaram insucesso terapêutico com DMARD de origem biológica anterior.

Resposta Clínica em Pacientes com Artrite Psoriásica

O tratamento com apremilaste resultou em melhora significativa nos sinais e sintomas de artrite psoriásica, conforme avaliado pelos critérios da resposta ACR 20 em comparação ao placebo na semana 16.

A proporção de pacientes 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 ao dia na semana 16, encontram-se na Tabela 1. As respostas ACR 20/50/70 mantiveram-se na semana 24.

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

Tabela 1. Proporção de pacientes com respostas ACR nos estudos PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 e nos estudos agrupados na semana 16

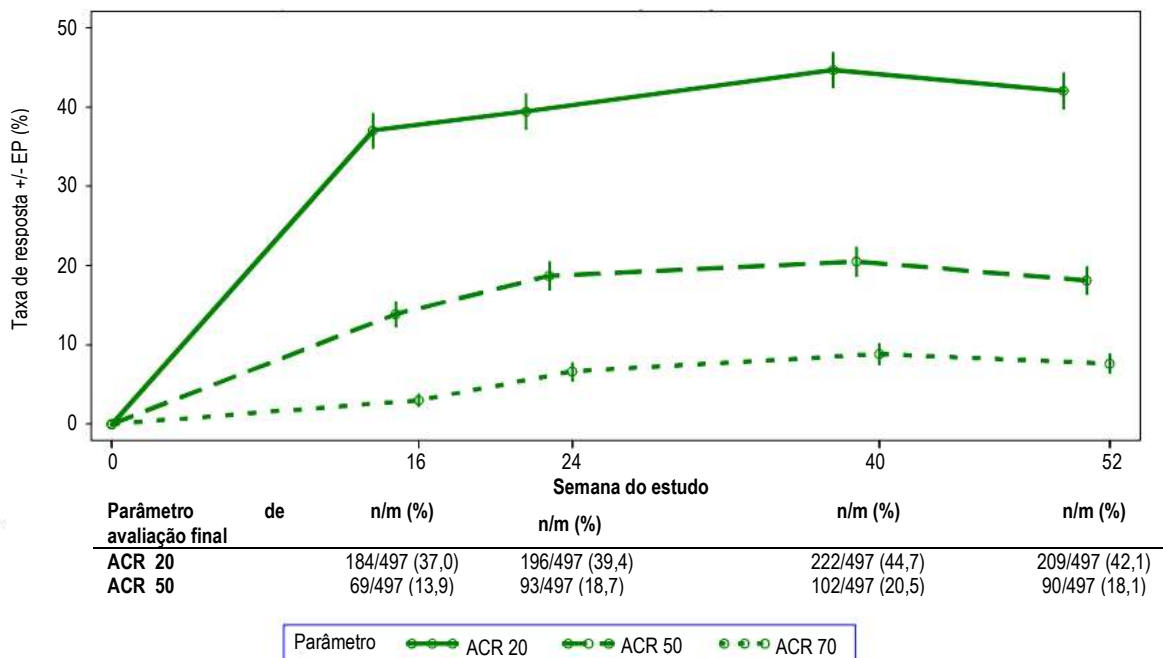
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		AGRUPADOS	
	Placebo +/- DMARDs n=168	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs n=168	Placebo +/- DMARDs n=159	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs n=162	Placebo +/- DMARDs n=169	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs n=167	Placebo +/- DMARDs n=496	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs 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 o apremilaste vs. placebo.

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

^aN corresponde ao número de pacientes randomizados e tratados.

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



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

Entre os 497 pacientes inicialmente randomizados para apremilaste 30 mg duas vezes por dia, 375 (75%) pacientes ainda estavam neste tratamento na semana 52. Nestes pacientes, as respostas ACR 20/50/70 na semana 52 foram 57%, 25% e 11%, respectivamente.

As respostas observadas no grupo tratado com apremilaste foram semelhantes nos pacientes recebendo e não recebendo DMARDs concomitantemente, incluindo MTX. Pacientes previamente tratados com DMARDs ou com biológicos que receberam apremilaste atingiram uma maior resposta ACR 20 na semana 16 do que os pacientes que estavam recebendo placebo.

Observaram-se respostas ACR semelhantes em pacientes com diferentes subtipos de artrite psoriásica, incluindo IF. O número de pacientes com subtipos de artrite mutilante e de espondilite predominante foi muito pequeno para permitir uma avaliação significativa.

No PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 as melhorias da proteína C reativa (PCR) na Disease Activity Scale (DAS) 28 e na proporção de pacientes que atingiu critérios de resposta modificados para a APs (CRAPs) foram maiores no grupo do apremilaste em comparação com o placebo na semana 16 ($p \leq 0,0004$; $p \leq 0,0017$, respectivamente). Estas melhorias mantiveram-se na semana 24. Entre os pacientes que permaneceram no tratamento com apremilaste para o qual tinham sido randomizados no início do estudo, a pontuação DAS28(PCR) e a resposta CRAPs mantiveram-se até a semana 52.

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

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

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

Entre os pacientes que foram inicialmente randomizados para tratamento com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, a alteração na pontuação do HAQDI entre o início do estudo e a semana 52 foi de -0,333 no grupo do apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, numa análise agrupada da fase aberta 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 (FF) da versão 2 do Short Form Health Survey (SF36v2) e nas pontuações da Avaliação Funcional da Fadiga na Terapêutica da Doença Crônica (FACITfatigue) nos pacientes tratados com apremilaste em comparação com o placebo nas semanas 16 e 24. Entre os pacientes que permaneceram no tratamento com apremilaste, para o qual tinham sido

inicialmente randomizados no início do estudo, as melhorias na função física e FACIT- fadiga mantiveram-se pela semana 52.

2.2 Psoríase

2.2.1 Psoríase moderada a grave - ESTEEM 1/2

Dois estudos multicêntricos, randomizados, duplocegos e controlados com placebo (Estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2) incluíram um total de 1257 pacientes de ≥ 18 anos de idade com psoríase (PSOR) em placas moderada a grave com envolvimento de área de superfície corporal (ASC) de $\geq 10\%$, pontuação da área de psoríase e índice de severidade (PASI) ≥ 12 , avaliação estática global pelo médico (sPGA) de ≥ 3 (severidade da doença moderada ou superior) e candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.

O estudo ESTEEM 1 incluiu 844 pacientes e o estudo ESTEEM 2 incluiu 413 pacientes. Estes estudos apresentavam um desenho semelhante até a semana 32. Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados em 2:1 a apremilaste 30 mg duas vezes ao dia ou placebo por 16 semanas (fase controlada com placebo) e nas semanas 16-32, todos os pacientes receberam apremilaste 30 mg duas vezes ao dia (fase de manutenção). Durante a fase de retirada do tratamento randomizado (semanas 32-52), os pacientes originalmente randomizados a apremilaste que atingiram redução mínima de 75% em sua pontuação PASI (PASI75) (estudo ESTEEM 1) ou PASI50 (estudo ESTEEM 2) foram randomizados novamente ao placebo ou apremilaste 30 mg duas vezes ao dia. Os pacientes randomizados novamente ao placebo e que deixaram de responder PASI75 (estudo ESTEEM 1) ou que perderam 50% da melhora no PASI na semana 32 em comparação ao período basal (estudo ESTEEM 2) foram tratados novamente com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que não atingiram a resposta PASI designada na semana 32 ou que foram inicialmente randomizados ao placebo, permaneceram com apremilaste até a semana 52. A utilização de corticosteroides tópicos de baixa potência na face, axilas e virilha, shampoo com alcatrão e/ou preparações com ácido salicílico para o couro cabeludo foi permitida durante os estudos. Adicionalmente, na semana 32, para os indivíduos que não atingiram uma resposta PASI75 no ESTEEM 1 ou uma resposta PASI50 no ESTEEM 2, foi permitido utilizar terapias tópicas para a psoríase e/ou fototerapia além do tratamento com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia.

Em ambos os estudos, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram PASI75 na semana 16. O principal desfecho secundário foi a proporção de pacientes que atingiu uma pontuação sPGA de resolução ou quase resolução das lesões cutâneas na semana 16. Os demais desfechos incluíram ASC acometida, EVA (escala visual analógica) de prurido, doença ungueal (NAPSI), envolvimento do couro cabeludo (ScPGA) e medidas de qualidade de vida (DLQI e SF36 MCS).

Entre ambos os estudos, a idade dos pacientes variou de 18 a 83 anos, com uma idade mediana geral de 45,8 anos. O envolvimento basal médio da ASC foi de 25,19% (mediana de 21,0%), a pontuação PASI basal média foi 19,07 (mediana de 16,80), e a proporção de pacientes com pontuação sPGA de 3 (moderada) e 4 (grave) no período basal foi de 70,0% e 29,8%, respectivamente. Aproximadamente 30% de todos os pacientes receberam fototerapia anterior, e 54% receberam terapia sistêmica convencional e/ou biológica anterior para o tratamento de psoríase (incluindo insucessos de tratamento), com 37% recebendo terapia sistêmica convencional anterior e 30% recebendo terapia biológica anterior. Aproximadamente um terço dos pacientes não receberam fototerapia, terapia sistêmica convencional ou terapia biológica anterior. Um total de 18% dos pacientes apresentou história de artrite psoriásica.

Resposta Clínica em Pacientes com Psoríase

A proporção de pacientes que atingiram respostas PASI50, -75 e -90 e pontuação sPGA de resolução ou quase resolução das lesões cutâneas é apresentada na Tabela 2 a seguir. Apremilaste 30 mg duas vezes ao dia resultou em melhora significativa na psoríase em placas moderada a grave, conforme demonstrada pela proporção de pacientes com resposta PASI75 na semana 16, em comparação ao placebo. A melhora clínica medida pelas respostas sPGA, PASI50 e PASI90 também foi demonstrada na semana 16. Além disso, apremilaste demonstrou benefício do tratamento entre várias manifestações de psoríase, incluindo prurido, doença ungueal, envolvimento do couro cabeludo e medidas de qualidade de vida.

Os resultados dos estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2 são apresentados na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Resposta Clínica na Semana 16 nos Estudos ESTEEM 1 e ESTEEM 2 (FAS^c; LOCF)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg 2x/DIA*	Placebo	APR 30 mg 2x/DIA*
Participantes de pesquisa randomizados	282	562	137	274
PASI75 ^a , n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA ^b de eliminação ou quase eliminação, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Porcentagem de alteração na ASC ^{d,h} (%)	- 6,9	- 47,8	- 6,1	-48,4
Alteração na EVA de prurido ^{e,h} (mm)	± 38,95	± 38,48	± 47,57	± 40,78
Alteração de DLQI ^h	- 7,3	- 31,5	- 12,2	- 33,5
Alteração de SF36 ^{e,h} MCS	± 27,08	± 32,43	± 30,94	±35,46
	- 2,1	- 6,6	-2,8	-6,7
	± 5,69	± 6,66	± 7,22	± 6,95
	-1,02	2,39	0	2,58
	± 9,161	± 9,504	± 10,498	± 10,129

* p < 0,0001 para todas as comparações vs. placebo, exceto para ESTEEM 2 PASI 90 e alteração de SF-36 MCS, nos quais p = 0,0042 e

p = 0,0078,
respectivamente.

^a PASI=Área de psoríase e índice de severidade.

^b sPGA=Avaliação estática global pelo médico.

^c FAS=Conjunto de análise completa.

^d ASC=Área de superfície corporal.

^e EVA=Escala Visual Analógica; 0=melhor, 100=pior.

^f DLQI=Índice de qualidade de vida dermatológica; 0=melhor, 30=pior.

^g SF36=Pesquisa de Saúde de 36 Itens do Formulário Resumido do Estudo de Resultados Médicos, Resumo do Componente Mental.

^h média +/- desvio padrão.

O benefício clínico de apremilaste 30 mg duas vezes ao dia foi demonstrado entre vários subgrupos definidos pelos dados demográficos basais, características basais da doença clínica (incluindo duração da doença psoríase e pacientes com história de artrite psoriásica), uso de medicação anterior para psoríase e resposta aos tratamentos anteriores para psoríase. Foram observadas taxas de resposta semelhantes entre todas as variações de peso.

Resposta com o tempo

A resposta a apremilaste 30 mg duas vezes ao dia foi rápida, com melhoras significativamente maiores em comparação ao placebo nos sinais e sintomas de psoríase, incluindo PASI, dor e desconforto cutâneo e prurido, até a semana 2. De modo geral, as respostas PASI foram atingidas até a semana 16 e foram mantidas até a semana 32.

Benefício do uso contínuo

Durante a fase de retirada do tratamento randomizado (semanas 32-52) no estudo ESTEEM 1, a melhora percentual média no PASI desde o período basal permaneceu estável (81%±8%) para pacientes randomizados novamente a apremilaste 30 mg duas vezes ao dia na semana 32. Aproximadamente 61% destes pacientes apresentaram resposta PASI75 na semana 52. Dos pacientes randomizados novamente ao placebo na semana 32, 11,7% atingiram resposta PASI75 na semana 52.

No estudo ESTEEM 2, 80,3% dos pacientes randomizados novamente a apremilaste 30 mg duas vezes ao dia na semana 32 apresentaram resposta PASI50 na semana 52. Dos pacientes com no mínimo resposta PASI50 novamente randomizados ao placebo na semana 32, 24,2% foram respondedores PASI50 na semana 52.

Resposta com retratamento

Após a retirada randomizada da terapia na semana 32, aproximadamente 70% dos pacientes no estudo ESTEEM 1 e 65,6% dos pacientes no estudo ESTEEM 2 recuperaram as respostas PASI75 (estudo ESTEEM 1) ou PASI50 (estudo ESTEEM 2) após reinício do tratamento com apremilaste 30 mg 2x/dia. A duração do retratamento foi variável, variando de 3,4 a 22,1 semanas no estudo ESTEEM 1 e de 2,6 a 18,3 semanas no estudo ESTEEM 2.

Psoríase Ungueal

No estudo ESTEEM 1, foram detectadas melhoras significativas (reduções) na psoríase ungueal, medidas pela alteração percentual média no índice de severidade de psoríase ungueal (NAPSI) desde o período basal, em pacientes tratados com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, em comparação aos pacientes tratados com placebo na semana 16 (apremilaste 30 mg 2x/dia: -22,5%; placebo: +6,5%; p < 0,0001). Foram observadas melhoras semelhantes nos estudos ESTEEM 2 (apremilaste 30 mg 2x/dia: -29,0%; placebo: -7,1%, p = 0,0052). Foram observadas melhoras adicionais na psoríase ungueal em pacientes tratados continuamente com apremilaste, com alterações percentuais médias desde o período basal no NAPSI na semana 32 de -43,6% no estudo ESTEEM 1 e -60,0% no estudo ESTEEM 2.

Psoríase do Couro Cabeludo

No estudo ESTEEM 1, foram detectadas melhoras significativas na psoríase do couro cabeludo de severidade no mínimo moderada (≥ 3), medidas pela proporção de pacientes que atingiram avaliação global de psoríase do couro cabeludo pelo médico (ScPGA) de eliminação (0) ou mínima (1) na semana 16, em pacientes tratados com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, em comparação aos pacientes tratados com placebo (46,5% vs. 17,5%, respectivamente, p < 0,0001). Foram observados resultados semelhantes no estudo ESTEEM 2 (APR 30 2x/dia 40,9%; placebo 17,2%, p < 0,0001).

Qualidade de Vida

Nos estudos ESTEEM 1 e 2, foram demonstradas melhoras significativas na qualidade de vida, conforme medida pelo índice de qualidade de vida dermatológica (DLQI) e SF36v2MCS, em pacientes tratados com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, em comparação aos pacientes tratados com placebo.

Além disso, no estudo ESTEEM 1, foi atingida melhora significativa no índice do questionário de limitações no trabalho (WLQ25) em pacientes tratados com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia em comparação ao placebo.

2.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelam risco especial a humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de doses repetidas. Não há evidência de potencial imunotóxico, irritação dérmica ou potencial fototóxico.

2.3.1 Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Precoce

Em um estudo de fertilidade em camundongos machos, apremilaste nas doses orais de 1, 10, 25 e 50 mg/kg/dia não causou efeitos na fertilidade masculina; o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para fertilidade masculina foi superior a 50 mg/kg/dia (3 vezes a exposição clínica).

Em um estudo de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento embrionário combinado em camundongos fêmeas com doses orais de 10, 20, 40 e 80 mg/kg/dia, foram observados prolongamento dos ciclos estrais e aumento do tempo para acasalamento nas doses de 20 mg/kg/dia e superiores; apesar disso, todos os camundongos acasalaram e as taxas de prenhez não foram afetadas. O nível sem efeito observado (NOEL) para fertilidade feminina foi de 10 mg/kg/dia (1,0 vez a exposição clínica).

2.3.2 Desenvolvimento Embrionário

Em um estudo combinado de fertilidade em camundongos fêmeas e de toxicidade do desenvolvimento embrionário com doses orais de 10, 20, 40 e 80 mg/kg/dia, os pesos cardíacos absolutos e/ou relativos dos animais maternos foram aumentados nas doses de 20, 40 e 80 mg/kg/dia. Foram observados números elevados de reabsorções precoces e redução na ossificação dos ossos do tarso nas doses de 20, 40 e 80 mg/kg/dia. Foram observados pesos fetais reduzidos e retardo da ossificação do osso supraoccipital craniano nas doses de 40 e 80 mg/kg/dia. O NOEL materno e do desenvolvimento em camundongos foi de 10 mg/kg/dia (1,3 vez a exposição clínica).

Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento embrionário em macacos, doses orais de 20, 50, 200 e 1000 mg/kg/dia resultaram em aumento relacionado à dose na perda pré-natal (abortos) nas doses de 50 mg/kg/dia e superiores; não foi observado efeito relacionado ao artigo em teste na perda pré-natal na dose de 20 mg/kg/dia (1,4 vez a exposição clínica).

2.3.3 Desenvolvimento Pré e Pós-Natal

Em um estudo pré e pós-natal, apremilaste foi administrado via oral a camundongos fêmeas prenhas nas doses de 0, 10, 80 e 300 mg/kg/dia no dia de gestação 6 ao dia 20 de lactação. Foram observadas reduções no peso corporal materno e ganho de peso, e uma mortalidade associada à dificuldade de parir os filhotes na dose de 300 mg/kg/dia. Os sinais clínicos de toxicidade materna associados ao parto dos filhotes também foram observados em um camundongo nas doses de 80 e 300 mg/kg/dia. Foram observados aumento na mortalidade peri e pós-natal de filhotes e redução dos pesos corporais dos filhotes durante a primeira semana de lactação com ≥ 80 mg/kg/dia ($\geq 4,0$ vezes a exposição clínica). Não houve efeitos relacionados a apremilaste na duração da prenhez, número de camundongos prenhes ao final do período de prenhez, número de camundongos que tiveram ninhadas ou quaisquer

efeitos de desenvolvimento nos filhotes após o dia 7 pós-natal. Os efeitos na mortalidade e desenvolvimento dos filhotes observados durante a primeira semana do período pós-natal foram provavelmente relacionados à toxicidade aos filhotes relacionada a apremilaste (peso e viabilidade diminuídos dos filhotes) e/ou ausência de cuidados maternos (incidência mais elevada de ausência de leite no estômago dos filhotes). Todos os efeitos no desenvolvimento foram observados durante a primeira semana do período pós-natal; não foram observados efeitos relacionados a apremilaste durante os períodos restantes pré e pós-desmame, incluindo maturação sexual e parâmetros comportamentais, de acasalamento, fertilidade e uterinos. O NOEL em camundongos para a toxicidade materna e geração F1 foi de 10 mg/kg/dia (1,3 vez a AUC clínica).

2.3.4 Estudos de Carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos não revelaram evidência de carcinogenicidade relacionada ao tratamento com apremilaste. Em camundongos, a administração oral diária a camundongos machos e fêmeas na dose de 100 mg/kg/dia por 103 ou 99 semanas, respectivamente, na dose de 300/200 mg/kg/dia (reduzida para 200 mg/kg/dia na semana 73) por 98 ou 96 semanas, respectivamente, na dose de 1000 mg/kg/dia a machos por 73 semanas (a administração foi encerrada na semana 73) ou na dose de 1000/500 mg/kg/dia (reduzida para 500 mg/kg/dia na semana 73) a fêmeas por 102 semanas, seguidas por necropsia nas semanas 102/103, não revelou nenhuma evidência de carcinogenicidade. Em ratos, a administração oral diária a machos na dose de 3 mg/kg/dia por 91 semanas, 10/6 mg/kg/dia (reduzida para 6 mg/kg/dia na semana 66) por 89 semanas e 20 mg/kg/dia por 66 semanas, seguida por eutanásia nas semanas 95 a 100, não revelou nenhuma evidência de carcinogenicidade. Do mesmo modo, a administração oral diária a ratos fêmeas nas doses de 0,3, 1 e 3 mg/kg/dia até as semanas 103, 101 e 94, respectivamente, seguida por necropsia na semana 104, não revelou evidência de carcinogenicidade.

2.3.5 Estudos de Genotoxicidade

Apremilaste não é genotóxico. Apremilaste não induziu mutações em um ensaio de Ames ou aberrações cromossômicas em linfócitos cultivados do sangue periférico humano na presença ou ausência de ativação metabólica. Apremilaste não foi clastogênico em um ensaio *in vivo* em micronúcleo de camundongos em doses de até 2000 mg/kg/dia.

2.4 Referências bibliográficas

- Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kirck L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:3749.
- Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015;173:138799.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:48088.
- Maurizio Cutolo, Gary E. Myerson, Roy M. Fleischmann, Frédéric Lioté, Federico Díaz-González, Filip Van den Bosch, Helena Marzo-Ortega, Eugen Feist, Kamal Shah, ChiaChi Hu, Randall M. Stevens and Airi Poder. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial *The Journal of Rheumatology* September 1, 2016 vol. 43

no. 9 17241734.

Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016; 75:10651073.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

3.1.1 Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: agente imunomodulador (ATC code L04AA32).

Apremilaste, um inibidor oral de origem sintética da fosfodiesterase 4 (PDE4), atua de modo intracelular para modular uma rede de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. PDE4 é uma PDE específica de monofosfato de adenosina cíclico (AMP) e a PDE dominante nas células inflamatórias. A inibição de PDE4 eleva os níveis intracelulares de AMPc, que, por sua vez, regula de modo decrescente a resposta inflamatória pela modulação da expressão de TNF α , IL23, IL17 e outras citocinas inflamatórias. O AMP cíclico também modula os níveis de citocinas anti-inflamatórias como IL10. Estes mediadores pró e anti-inflamatórios foram implicados na artrite psoriásica e psoríase.

3.1.2 Farmacodinâmica não clínica

Em um modelo de psoríase em camundongo, o tratamento com apremilaste resultou na resolução parcial ou completa das lesões psoriasiformes, incluindo uma redução na espessura e proliferação epidérmicas, e uma normalização morfológica e redução das infiltrações de linfócitos. Em modelos de artrite em camundongo, o tratamento com apremilaste reduziu a severidade clínica e histológica da artrite.

3.1.3 Farmacodinâmica Clínica

Em estudos clínicos em pacientes com artrite psoriásica, apremilaste modulou de modo significativo, porém sem inibir completamente, os níveis plasmáticos das proteínas IL1 α , IL6, IL8, MCP1, MIP1 β , MMP3 e TNF α . Após 40 semanas de tratamento com apremilaste, houve uma redução dos níveis plasmáticos de proteína de IL17 e IL23, e um aumento de IL10. Em estudos clínicos em pacientes com psoríase, apremilaste reduziu a espessura epidérmica cutânea lesional, infiltração por células inflamatórias e expressão de genes pró-inflamatórios, incluindo óxido nítrico sintase indutível (iNOS), IL12/IL23p40, IL17A, IL22 e IL8.

3.1.4 Eletrofisiologia Cardíaca

Apremilaste administrado nas doses de até 50 mg duas vezes ao dia não prolongou o intervalo QT em participantes saudáveis de pesquisa.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorção

Apremilaste é bem absorvido, com biodisponibilidade oral absoluta de aproximadamente 73%, com concentrações plasmáticas máximas (C_{\max}) ocorrendo em tempo mediano (t_{\max}) de aproximadamente 2,5 horas. A farmacocinética de apremilaste é linear, com aumento proporcional à dose na exposição sistêmica no intervalo de dose de 10 a 100 mg ao dia. O acúmulo é mínimo quando apremilaste é administrado uma vez ao dia, e de aproximadamente 53% em participantes de pesquisa saudáveis e de 68% em pacientes com psoríase, quando administrado duas vezes ao dia. A administração concomitante com alimento não altera a biodisponibilidade; portanto, apremilaste pode ser administrado com ou sem alimento.

3.2.2 Distribuição

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

3.2.3 Metabolismo

Apremilaste é extensamente metabolizado por vias mediadas ou não por CYP, incluindo oxidação, hidrólise e conjugação, sugerindo que a inibição de uma única via de clearance provavelmente não causa interação medicamentosa acentuada. O metabolismo oxidante de apremilaste é primariamente mediado pela CYP3A4, com contribuições mínimas de CYP1A2 e CYP2A6. Apremilaste é o principal componente circulante após a administração oral. Apremilaste sofre extenso metabolismo, com apenas 3% e 7% da droga administrada recuperados na urina e fezes, respectivamente. O principal metabólito circulante é o conjugado glicuronídico de apremilaste Odesmetilado (M12, inativo).

In vitro, apremilaste e seu metabólito circulante principal M12 não inibem ou induzem as enzimas do citocromo P450. Assim, apremilaste administrado concomitantemente provavelmente não afeta o clearance e a exposição de drogas metabolizadas pelas enzimas CYP.

In vitro, apremilaste é substrato e um inibidor fraco da Pglicoproteína ($CI > 50 \mu\text{M}$). No entanto, interações medicamentosas clinicamente relevantes mediadas via Pgp não são esperadas.

In vitro, apremilaste possui pouco ou nenhum efeito inibitório ($CI_{50} > 0 \mu\text{M}$) no transportador de ânion orgânico (OAT)1 e OAT3, transportador de cátion orgânico (OCT)2, polipeptídeo de transporte de ânion orgânico (OATP)1B1 e OATP1B3 ou proteína de resistência do câncer de mama (BCRP), e não é substrato para estes transportadores. Assim, as interações medicamentosas clinicamente relevantes são improváveis quando apremilaste é administrado concomitantemente com drogas que são substratos ou inibidores destes transportadores.

3.2.4 Excreção

A depuração plasmática de apremilaste é em média de aproximadamente 10 L/h em participantes de pesquisa saudáveis, com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 9 horas. Após a administração oral de apremilaste radiomarcado, aproximadamente 58% e 39% da radioatividade são recuperados na urina e fezes, respectivamente, com aproximadamente 3% e 7% da dose radioativa recuperados como apremilaste na urina e fezes, respectivamente.

3.2.5 Farmacocinética em crianças

Não foram realizados estudos em pacientes de < 18 anos de idade.

3.2.6 Farmacocinética em idosos

Apremilaste foi estudado em participantes saudáveis jovens e idosos. A exposição em participantes idosos (65-85 anos de idade) é aproximadamente 13% mais elevada na AUC e aproximadamente 6% mais elevada na C_{max} para apremilaste, em comparação a participantes jovens (18-55 anos de idade). Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

3.2.7 Farmacocinética no comprometimento renal

Não há diferença significativa na farmacocinética de apremilaste entre participantes de pesquisa com comprometimento renal leve ou moderado e participantes de pesquisa saudáveis correspondentes (N = 8 cada grupo). Em 8 participantes de pesquisa que apresentam comprometimento renal grave tratados com uma dose única de 30 mg de apremilaste, a AUC e a C_{max} de apremilaste aumentaram em aproximadamente 89% e 42%, respectivamente. Reduzir a dose para 30 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal grave (eRFG inferior a 30 mL/min/1,73m² ou CLcr < 30 ml/min).

3.2.8 Farmacocinética no comprometimento hepático

A farmacocinética de apremilaste e de seu metabólito principal M12 não é afetada pelo comprometimento hepático moderado (Child Pugh B) ou severo (Child Pugh C). Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático.

3.2.9 Farmacocinética – Gênero

Em um estudo fase I que avalia o efeito do sexo na farmacocinética de apremilaste, a exposição em mulheres foi aproximadamente 28% e 31% mais elevada na AUC₀₋₁ e AUC₀₋₂₄, respectivamente, e aproximadamente 8% mais elevadas na C_{max} que em participantes de pesquisa do sexo masculino. Não é necessário ajuste de dose com base no sexo.

3.2.10 Outros fatores intrínsecos

A farmacocinética em participantes saudáveis de pesquisa chineses e japoneses foi comparável à de participantes saudáveis de pesquisa caucasianos. As análises farmacocinéticas revelaram que a exposição a apremilaste também é semelhante entre caucasianos hispânicos, caucasianos não hispânicos e afroamericanos. Não é necessário ajuste de dose com base na raça e etnia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OTEZLA está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diarreia, náuseas e vômitos

Houve relatos póscomercialização de diarreia grave, náuseas e vômitos associados ao uso de OTEZLA. A maior parte dos eventos ocorreu dentro das primeiras semanas de tratamento. Em alguns casos, os pacientes foram hospitalizados. Pacientes com 65 anos de idade ou mais velhos e pacientes tomando medicamentos que possam levar à depleção de volume ou hipotensão podem estar sob risco de complicações de diarreia, náusea ou vômitos graves. Pacientes mais susceptíveis ao risco de complicações de diarreia ou vômito devem ser monitorados. A redução de dose ou descontinuação do tratamento, geralmente, ajuda na melhora rápida destes eventos. A redução de dose ou suspensão do tratamento deve ser considerada se o paciente desenvolver diarreia, náusea ou vômito grave.

Distúrbios psiquiátricos

O tratamento com OTEZLA está associado com um aumento no risco de distúrbios psiquiátricos como insônia e depressão. Foram observados casos de pensamento e comportamento suicida, incluindo suicídio, em pacientes com ou sem histórico de depressão. Os riscos e os benefícios do início ou continuação do tratamento com apremilaste devem ser avaliados cuidadosamente se os pacientes reportarem sintomas psiquiátricos prévios ou existentes ou caso se pretenda aplicar tratamento concomitante com outros medicamentos com probabilidade de causar acontecimentos psiquiátricos. Pacientes, seus cuidadores e familiares devem ser avisados da necessidade de estar alerta para o surgimento ou agravamento da depressão, pensamentos suicidas ou outras alterações de humor. Se essas mudanças ocorrerem, o médico deve ser contatado para avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios de se continuar o tratamento com OTEZLA.

Diminuição de peso

Durante o período controlado dos estudos em artrite psoriásica, a diminuição entre 5% - 10% do peso corpóreo foi relatada em 10% (49/497) dos indivíduos tratados com OTEZLA 30 mg duas vezes ao dia, em comparação com 3,3% (16/495) tratados com placebo (vide item "9 - REAÇÕES

ADVERSAS”).

Durante o período controlado dos estudos em psoríase, a diminuição entre 5% 10% do peso corpóreo foi relatada em 12% (96/784) dos indivíduos tratados com OTEZLA em comparação com 5% (19/382) tratados com placebo. A diminuição $\geq 10\%$ do peso corpóreo ocorreu em 2% (16/784) dos indivíduos tratados com OTEZLA 30 mg duas vezes ao dia, em comparação com 1% (3/382) tratados com placebo.

Os pacientes tratados com OTEZLA e aqueles que estão abaixo do peso no início do tratamento devem ter seu peso monitorado regularmente. Se ocorrer uma perda de peso inexplicada ou clinicamente significativa, a mesma deve ser avaliada e a descontinuação de OTEZLA deve ser considerada.

Este medicamento contém LACTOSE.

5.1 Gravidez, lactação e fertilidade

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5.1.1 Uso na gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados de apremilaste em gestantes. Utilizar apremilaste durante a gestação apenas se o benefício em potencial justificar o possível risco ao feto. Apremilaste não foi teratogênico em camundongos ou macacos. Os demais efeitos de apremilaste na gestação incluíram perda embriofetal em camundongos e macacos e redução dos pesos fetais e retardo da ossificação em camundongos em doses superiores à dose mais elevada atualmente recomendada em humanos. Estes efeitos não foram observados quando a exposição nos animais foi de 1,3 vez a exposição clínica.

5.1.2 Uso na lactação

Apremilaste foi detectado no leite de camundongos lactantes. Não se sabe se apremilaste ou seus metabólitos estão presentes no leite humano. Uma decisão deverá ser tomada de descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, considerando a importância do medicamento para a mãe.

5.2 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Interações medicamentosas

Rifampicina: A administração concomitante de OTEZLA com doses múltiplas de rifampicina resultou em redução da AUC e C_{\max} de apremilaste em aproximadamente 72% e 43%, respectivamente. A exposição à apremilaste é reduzida quando administrado concomitantemente com indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), podendo resultar em redução da resposta clínica. Assim, o uso de indutores fortes da enzima CYP3A4 (por exemplo rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e erva de São João) com apremilaste não é recomendado.

Em estudos clínicos, apremilaste tem sido administrado concomitantemente com terapias tópicas (incluindo corticosteroides, shampoo com alcatrão e preparações com ácido salicílico para o couro cabeludo).

A administração concomitante de cetoconazol aumentou a $AUC_{0-\infty}$ e C_{\max} médias de apremilaste em aproximadamente 36% e 5%, respectivamente, o que não é clinicamente significativo. OTEZLA pode ser administrado concomitantemente com um inibidor potente da CYP3A4 como cetoconazol.

Não houve interação medicamentosa farmacocinética entre apremilaste e metotrexato em pacientes com artrite psoriásica. OTEZLA pode ser administrado concomitantemente com metotrexato.

Não houve interação medicamentosa farmacocinética entre apremilaste e contraceptivos orais contendo etinilestradiol e norgestimato. OTEZLA pode ser administrado com contraceptivos orais sem interação medicamentosa clinicamente relevante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OTEZLA deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C).

OTEZLA possui prazo de validade de 36 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

OTEZLA 10 mg: comprimido revestido rosa, em forma de losango, com “APR” gravado em um dos lados e “10” no lado oposto.

OTEZLA 20 mg: comprimido revestido marrom, em forma de losango, com “APR” gravado em um dos lados e “20” no lado oposto.

OTEZLA 30 mg: comprimido revestido bege, em forma de losango, com “APR” gravado em um dos lados e “30” no lado oposto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Adultos

A dose recomendada de OTEZLA é de 30 mg duas vezes ao dia administrada via oral, de manhã e à noite, com um intervalo de aproximadamente 12 horas. Um esquema inicial de titulação é exigido conforme ilustrado a seguir na Tabela 3. Esta titulação de dose tem como objetivo a redução dos sintomas gastrintestinais associados à terapia inicial. Não é necessária nova titulação após a titulação inicial.

Tabela 3. Esquema de Titulação de Dose

Dia 1	Dia 2		Dia 3		Dia 4		Dia 5		Dia 6 e posteriormente	
Manhã	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Se o paciente esquecer uma dose, a próxima dose deve ser tomada o quanto antes. Se estiver perto do horário da próxima tomada, a dose esquecida não deve ser tomada e a próxima dose deve ser tomada no horário normal.

Durante os estudos pivotais a maior melhora nos pacientes foi observada dentro das primeiras 24 semanas de tratamento. Se o paciente não demonstrar evidência de benefício do tratamento após 24 semanas, o tratamento deve ser reconsiderado. A resposta do paciente ao tratamento deve ser avaliada regularmente. Não há dados de experiência clínica por mais de 52 semanas.

Administração: Os comprimidos revestidos de OTEZLA deverão ser deglutidos inteiros, com ou sem alimento. Os comprimidos revestidos não deverão ser amassados, divididos ou mastigados.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8.2 Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos em pacientes de < 18 anos de idade.

8.3 Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

8.4 Uso em pacientes com função renal comprometida

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam comprometimento renal leve ou moderado. OTEZLA deverá ter a dose reduzida para 30 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL por minuto, calculado pela equação de CockcroftGault). Para a titulação de dose inicial neste grupo, recomendase que OTEZLA seja titulado utilizando apenas o cronograma da manhã listado na Tabela 3 e que as doses da noite não sejam administradas.

8.5 Uso em pacientes com função hepática comprometida

Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático. A segurança de OTEZLA não foi avaliada em pacientes com psoríase ou artrite psoriásica com comprometimento hepático.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas reportadas com maior frequência em estudos clínicos de Fase III foram distúrbios gastrintestinais (GI) incluindo diarreia (15,7%) e náuseas (13,9%). Estas reações adversas GI foram em sua maioria leve a moderada em termos de severidade, com 0,3% da diarreia e 0,3% das náuseas reportadas como graves. Estas reações adversas ocorreram geralmente nas primeiras 2 semanas de tratamento e, em geral, resolveram-se num período de 4 semanas. As outras reações adversas reportadas com maior frequência incluíram infecções do trato respiratório superior (8,4%), cefaleias (7,9%) e cefaleias de tensão (7,2%). No geral, em termos de severidade, a maioria das reações adversas foi considerada leve ou moderada.

As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação durante as primeiras 16 semanas de tratamento foram diarreia (1,7%) e náuseas (1,5%). A incidência geral de reações adversas graves foi baixa e não evidenciou o envolvimento de um sistema de órgãos específico.

Nos estudos clínicos com apremilaste, as reações de hipersensibilidade observadas foram pouco frequentes (vide item “9 - REAÇÕES ADVERSAS”).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em pacientes tratados com apremilaste são apresentadas a seguir, por sistemas de classe de órgãos e por frequência para todas as reações adversas. Em cada sistema de classe de órgãos e grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de severidade.

As reações adversas medicamentosas foram determinadas com base em dados do programa de desenvolvimento clínico do apremilaste. As frequências das reações adversas medicamentosas são as reportadas nos braços de apremilaste nos quatro estudos de Fase III na APs (n = 1945) ou nos dois estudos de Fase III na PSOR (n = 1184) (a frequência mais elevada de qualquer um dos grupos de dados está representada na Tabela 4).

As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabela 4. Resumo das reações adversas na artrite psoriásica (APs) e/ou na psoríase moderada a grave (PSOR)

Sistema de Classe de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito comuns	Infecção do trato respiratório superior*
	Comum	Bronquite Nasofaringite*
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Comum	Diminuição do apetite*
Distúrbios psiquiátricos	Comuns	Insônias
		Depressão
	Incomum	Pensamento e comportamento suicida #
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comuns	Cefaleias*
	Comum	Enxaqueca** Cefaleias de tensão*
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	Muito comuns	Diarreia*
		Náuseas*
	Comuns	Vômitos*
		Dispepsia
		Evacuação frequente
		Dor abdominal superior*
	Incomum	Doença do refluxo gastroesofágico
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Hemorragia gastrointestinal
		Erupção cutânea
	Desconhecida	Urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum	Angioedema
		Lombalgia*
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga
Investigações	Incomum	Diminuição do peso

* Pelo menos uma destas reações adversas foi notificada como grave

^a Frequência notificada como comum na APs e na PSOR

Descrição de reações adversas selecionadas

Distúrbios psiquiátricos

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram reportados casos pouco frequentes de pensamento e comportamento suicida, tendo sido reportado suicídio consumado durante o período pós-comercialização. Os pacientes e cuidadores devem ser instruídos no sentido de notificar o prescritor acerca de qualquer pensamento suicida (vide item 5 – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Perda de peso corporal

O peso do paciente foi acompanhado regularmente nos estudos clínicos. A perda de peso média observada em pacientes tratados até 52 semanas com apremilaste foi de 1,99 kg. Em 14,3% dos pacientes que receberam apremilaste, observouse uma perda de peso entre 510% enquanto em 5,7% dos pacientes que receberam apremilaste, a perda de peso foi superior a 10%. Nenhum destes pacientes teve consequências clínicas observáveis resultantes da perda de peso. Um total de 0,1% dos pacientes tratados com apremilaste descontinuaram o tratamento devido à reação adversa de perda de peso.

Consulte as advertências adicionais no item “5 – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” para pacientes abaixo do peso no início do tratamento.

Populações especiais

Pacientes idosos

Nos estudos clínicos, não se observaram diferenças globais no perfil de segurança de pacientes idosos com ≥ 65 anos de idade e de pacientes adultos mais jovens com < 65 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática

A segurança de apremilaste não foi avaliada em pacientes com APs ou PSOR com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal

Nos estudos clínicos com APs ou PSOR, o perfil de segurança observado em pacientes com insuficiência renal leve foi comparável ao de pacientes com função renal normal. Nos estudos clínicos, a segurança de apremilaste não foi avaliada em pacientes com APs ou PSOR e insuficiência renal moderada ou grave.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe, também, à empresa através do seu Serviço de Atendimento.

10. SUPERDOSE

OTEZLA foi estudado em participantes de pesquisa saudáveis na dose diária total máxima de 100 mg (administrada como 50 mg duas vezes ao dia) por 4,5 dias, sem evidências de toxicidades limitantes de dose. Os pacientes deverão receber tratamento sintomático e de suporte em caso de uma superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0244.0017

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi – CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 18.774.815/000193

Fabricado e embalado por:

Patheon Inc.

111 Consumers Drive

Whitby, Ontario – Canadá

e/ou

Embalado por:

Packaging Coordinators, LLC

3001 Red Lion Road

Philadelphia, Pennsylvania – Estados Unidos

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com



OTE_COMP_VPS_02-1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens debula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
xx	xx	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 <i>(OTE_COMP_VP_02-1)</i>	07/12/2021 16/05/2021	4853057/21-3 1445932/21-9	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento 11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	16/05/2022 03/11/2021	VP: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2. SEGURANÇA E EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS VP/VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 + 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 + 30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 19 30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56
29/07/2020	2484165/20-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 <i>(OTE_COMP_VP_01-1)</i>	17/12/2019	3511212/19-3	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de transferência de titularidade de Registro (operação comercial)	27/04/2020	Todos	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 + 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 + 30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 19 30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56