

Epit[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimido Revestido
10mg, 20mg e 30mg



EPIT[®]

apremilaste

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg ou 30 mg de apremilaste.

Embalagem contendo:

Uso pediátrico acima de 6 anos - 20 kg a menos de 50 kg

- 4 comprimidos revestidos de 10 mg;
- 60 comprimidos revestidos de 20 mg;

Uso adulto e pediátrico acima de 6 anos - 50 kg ou mais

- 4 comprimidos revestidos de 10 mg;
- 4 comprimidos revestidos de 20 mg;
- 60 comprimidos revestidos de 30 mg;

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (20 KG OU MAIS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

Apremilaste.....10 mg

Excipientes q.s.p.....1 com rev

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, manitol, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

Apremilaste.....20 mg

Excipientes q.s.p.....1 com rev

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, manitol, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 30 mg contém:

Apremilaste.....30 mg

Excipientes q.s.p.....1 com rev

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, manitol, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite psoriática

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

Psoríase em Placas

Epit[®] é indicado para o tratamento de:

- Pacientes adultos com psoríase em placas que são candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.
- Pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 20 kg, com psoríase em placas moderada a grave, que são candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica.

Úlceras bucais associadas à Doença de Behçet (DB)

Epit[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com úlceras orais associadas à Doença de Behçet.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1. Artrite psoriática

2.1.1. Artrite psoriática – 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 psoriática (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 psoriática 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 Psoriática

O tratamento com apremilaste resultou em melhora significativa nos sinais e sintomas de artrite psoriática, 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

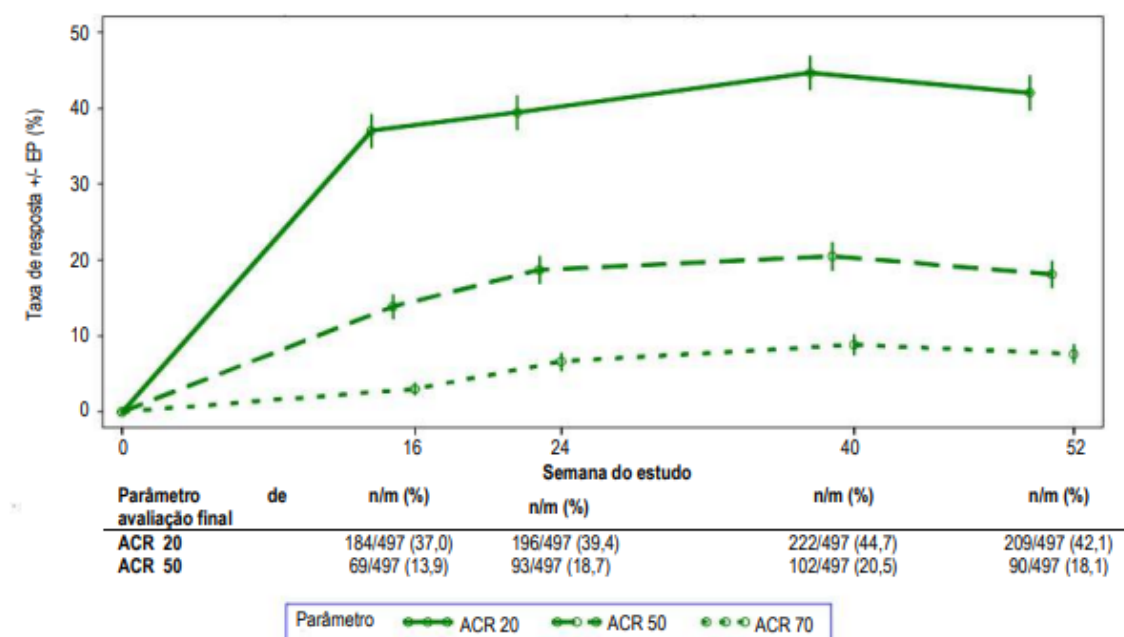
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		AGRUPADOS	
	Placebo +/- DMARDs	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs	Placebo +/- DMARDs	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs	Placebo +/- DMARDs	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs	Placebo +/- DMARDs	Apremilaste 30 mg 2x/dia +/- DMARDs
N ^a	n=168	n=168	n=159	n=162	n=169	n=167	n=496	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 psoriática, 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 psoriática (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- fatigue mantiveram-se pela semana 52.

2.2. Psoríase em Placas

2.2.1. Psoríase moderada a grave - ESTEEM ½

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 psoriática.

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 (FASc; 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 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Alteração na EVA de prurido ^{e,h} (mm)	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ±35,46
Alteração de DLQI ^{f,h}	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Alteração de SF36 ^{g,h} MCS	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0 ± 10,498	2,58 ± 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 psoriática), 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%±88%) 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.

2.2.2. Psoríase em Placas Moderada a Grave em Pediatria

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (PSOR-6 [NCT03701763]) foi conduzido em 245 pacientes pediátricos com idades de 6 a 17 anos (inclusive), com psoríase em placas moderada a grave, que eram candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica. Os participantes apresentavam uma pontuação no sPGA de ≥ 3 (doença moderada ou grave), envolvimento da BSA de $\geq 10\%$, e uma pontuação no PASI de ≥ 12 , com psoríase inadequadamente controlada por ou inapta para terapia tópica. Os participantes podiam usar corticosteroides tópicos de baixa potência ou fracos no rosto, axilas e virilha, e hidratantes para lesões no corpo.

Os participantes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber apremilaste ($n = 163$) ou placebo ($n = 82$) por 16 semanas. Os participantes com peso corporal inicial de 20 kg a < 50 kg receberam apremilaste 20 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia, e os participantes com peso corporal inicial ≥ 50 kg receberam apremilaste 30 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia. Na semana 16, o grupo placebo foi transferido para receber apremilaste (com a dosagem baseada no peso corporal inicial) e o grupo de apremilaste continuou com o medicamento (de acordo com sua dosagem original) até a semana 52. O principal ponto final foi a proporção de participantes que alcançaram uma resposta no sPGA (definida como uma pontuação de claro [0] ou quase claro [1] com uma redução de pelo menos 2 pontos em relação ao valor inicial) na semana 16. O ponto final secundário chave foi a proporção de participantes que alcançaram uma resposta PASI-75 (redução de pelo menos 75% na pontuação do PASI em relação ao valor inicial) na semana 16.

Os participantes inscritos tinham idades variando de 6 a 17 anos, com uma idade média de 13 anos; 41,2% dos participantes tinham entre 6 e 11 anos, e 58,8% tinham entre 12 e 17 anos. Dos participantes inscritos, 52,2% eram do sexo feminino. Quanto à raça, 86,9% eram brancos, 3,7% eram asiáticos, 3,3% eram negros ou afro-americanos, 0,8% eram nativos americanos ou nativos do Alasca, e 5,3% não

tiveram a raça reportada ou eram desconhecidos. Quanto à etnia, 81,6% dos participantes se identificaram como não hispânicos ou latinos, 13,1% se identificaram como hispânicos ou latinos, e 5,3% não tiveram a etnia reportada ou eram desconhecidos. A média de envolvimento da BSA na linha de base foi de 31,5% (mediana de 26,0%), a média da pontuação do PASI na linha de base foi de 19,8 (mediana de 17,2), e as proporções de participantes com pontuação no sPGA de 3 (moderada) e 4 (grave) na linha de base foram de 75,5% e 24,5%, respectivamente. Dos participantes inscritos, 82,9% não receberam terapia sistêmica convencional prévia e 94,3% eram biológicos-naïve, ou seja, indivíduos que nunca foram tratados com medicamentos biológicos.

Resposta Clínica em Pacientes Pediátricos de 6 a 17 Anos de Idade e Pesando Pelo Menos 20 kg com Psoríase em Placas Moderada a Grave

As proporções de participantes que alcançaram resposta no sPGA e resposta PASI-75 na semana 16 estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de Eficácia na Semana 16 em Pacientes Pediátricos de 6 a 17 Anos de Idade e Pesando Pelo Menos 20 kg com Psoríase em Placas Moderada a Grave no Estudo PSOR-6

	Estudo Clínico PSOR-6		
	Placebo	Apremilaste ^a	Diferença no Tratamento ^{b,c} (95% CI) ^d
Número de Participantes Randomizados	N = 82	N = 163	
Resposta no sPGA ^e	10,8%	33,1%	22.3% (12,2%, 32,4%)
Resposta PASI-75 ^f	16,0%	45,7%	29.7% (17,9%, 41,6%)

^aOs participantes com peso ≥ 50 kg receberam apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, e os participantes com peso de 20 kg a < 50 kg receberam apremilaste 20 mg duas vezes ao dia.

^bApremilaste – Placebo.

^cA diferença ajustada nas proporções é a média ponderada das diferenças de tratamento nas faixas etárias iniciais (6 a 11 anos ou 12 a 17 anos) com os pesos de Cochran-Mantel-Haenszel.

^dIC = intervalo de confiança.

^ePontuação no sPGA de claro [0] ou quase claro [1] com uma redução de pelo menos 2 pontos em relação ao valor inicial.

^fRedução de pelo menos 75% na pontuação do PASI em relação ao valor inicial.

2.2.3. Úlceras Bucais Associadas à Doença de Behçet

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo (BCT-002 [NCT02307513]) inscreveu um total de 207 pacientes adultos com Doença de Behçet (BD) com úlceras orais ativas. Os participantes haviam sido previamente tratados com pelo menos um medicamento não biológico para BD

e eram candidatos à terapia sistêmica. Os participantes atendiam aos Critérios do Grupo Internacional de Estudo (ISG) para BD. Os participantes apresentavam pelo menos 2 úlceras orais no rastreamento e pelo menos 2 úlceras orais na randomização, sem envolvimento ativo de órgãos maiores no momento. Tratamento concomitante para BD não era permitido.

Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber apremilaste 30 mg duas vezes ao dia (n = 104) ou placebo (n = 103) por 12 semanas. Após a semana 12, todos os participantes passaram a receber apremilaste 30 mg duas vezes ao dia.

A eficácia foi avaliada com base no número e na dor das úlceras orais.

Os participantes tinham idades variando de 19 a 72 anos, com uma média de 40 anos. A média de duração da Doença de Behçet (BD) foi de 6,84 anos. Todos os participantes tinham um histórico de úlceras orais recorrentes que estavam ativas no momento. Os participantes apresentavam histórico de lesões cutâneas (98,6%), úlceras genitais (90,3%), manifestações musculoesqueléticas (72,5%), manifestações oculares (17,4%), sistema nervoso central (9,7%), manifestações gastrointestinais (GI) (9,2%) e envolvimento vascular (1,4%). A média de contagem de úlceras orais na linha de base foi de 4,2 no grupo Apremilaste e 3,9 no grupo placebo.

Medidas das Úlceras Orais

As melhorias nas medidas das úlceras orais na semana 12 estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Resposta Clínica das Úlceras Orais na Semana 12 em Participantes Adultos com BD no Estudo BCT-002 (População ITT^a).

Desfecho	Placebo N = 103	Apremilaste 30 mg duas vezes ao dia N = 104	Diferença no Tratamento ^b (95% CI ^c)
Alteração ^d em relação ao valor inicial na dor das úlceras orais, medida pela escala VAS ^e , na Semana 12	-18,7	-42,7	-24,1 (-32,4, -15,7)
Proporção ^f de participantes que atingiram resposta completa das úlceras orais (sem úlceras orais) na Semana 12.	22,3%	52,9%	30.6% ^g (18,1%, 43,1%)
Proporção ^f de participantes que atingiram resposta completa das úlceras orais (sem úlceras orais) até a Semana 6 e que permaneceram sem úlceras orais por pelo menos 6 semanas adicionais durante a Fase de Tratamento Controlada por Placebo de 12 semanas.	4,9%	29,8%	25.1% ^g (15,5%, 34,6%)

Número médio diário ^{h,i} de úlceras orais durante a Fase de Tratamento Controlada por Placebo de 12 semanas.	2,6	1,5	-1,1 (-1,6, -0,7)
--	-----	-----	----------------------

^aITT = intenção de tratar.

^bApremilaste – Placebo.

^cIC = intervalo de confiança.

^dAs mudanças médias em relação ao valor inicial são as médias dos menores quadrados do modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, ajustadas para sexo, região e dor basal das úlceras orais medida pela escala visual analógica.

^eVAS = escala visual analógica; 0 = sem dor, 100 = pior dor possível.

^fParticipantes para os quais os dados não estão disponíveis para determinar o status de resposta são considerados não respondedores.

^gA diferença ajustada nas proporções é a média ponderada das diferenças de tratamento nas 4 estratificações dos fatores combinados de sexo e região, com os pesos de Cochran-Mantel-Haenszel.

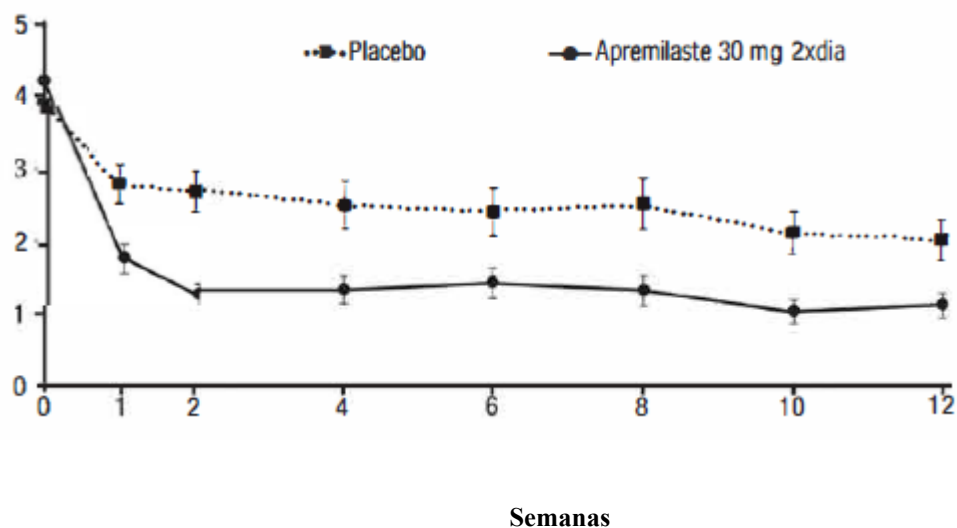
^hAs médias diárias são as médias dos menores quadrados da análise de covariância, após ajuste para sexo, região e número basal de úlceras orais.

ⁱBaseado nas contagens de úlceras orais medidas na linha de base e nas Semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12.

A Figura A exibe o número médio de úlceras orais para cada grupo de tratamento em cada visita, enquanto a Figura B exibe a dor média das úlceras orais na escala visual analógica para cada grupo de tratamento em cada visita.

Figura A: Número Médio ($\pm$ EE) de Úlceras Orais por Ponto no Tempo até a Semana 12 (População ITT).

Número médio de úlceras orais.

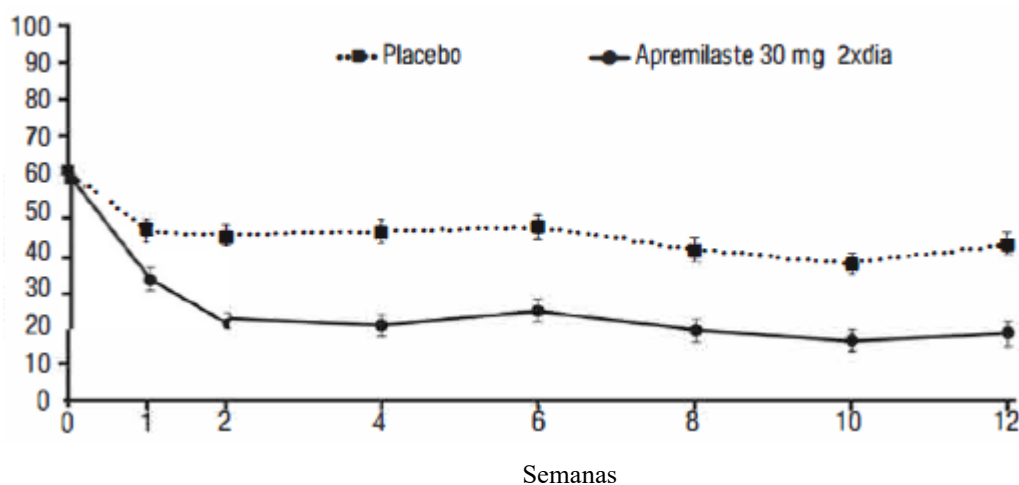


Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	103	98	97	93	91	86	83	82
30 mg 2x dia, n	104	101	101	101	98	94	94	97

ITT= Intenção de tratar; SE=erro padrão

Figura B: Dor Média ($\pm$ EE) das Úlceras Orais na Escala Visual Analógica por Ponto no Tempo Até a Semana 12 (População ITT).

**Dor Média das
Úlceras Orais**



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	101	95	96	91	90	85	82	81
30 mg 2x dia, n	102	95	97	99	97	92	93	95

ITT = intenção de tratar; EE = erro padrão.

A dor das úlceras orais foi avaliada em uma Escala Visual Analógica de 0 a 100, com 0 = sem dor e 100 = a pior dor possível. As pontuações médias de dor na Escala Visual Analógica na linha de base foram 61,2 e 60,8 no grupo de tratamento com Apremilaste 30 mg duas vezes ao dia e no grupo de tratamento com placebo, respectivamente.

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 embriofetal 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 Embriofetal

Em um estudo combinado de fertilidade em camundongos fêmeas e de toxicidade do desenvolvimento embriofetal 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 embriofetal 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, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PED4) 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 próinflamatórios 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 psoriática 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 psoriática, 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 induzível (iNOS), IL12/IL23p40, IL17A, IL22 e IL8. Em estudos clínicos com pacientes com Doença de Behçet tratados com apremilaste, houve uma associação positiva significativa entre a alteração nos níveis plasmáticos de TNF-alfa e a eficácia clínica, medida pelo número de úlceras orais.

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 médio (T_{max}) de aproximadamente 3,6 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, quando administrado duas vezes ao dia, de aproximadamente 53% em participantes de pesquisa saudáveis e de 68% em pacientes com psoríase. 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, sendo 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% do fármaco administrado recuperados na urina e fezes, respectivamente. O principal metabólito circulante é o conjugado glicuronídeo de apremilaste O-desmetilado (M12, inativo).

In vitro, apremilaste e seu metabólito circulante principal M12 não inibem ou induzem as enzimas do citocromo P450. Assim, apremilaste, provavelmente, não afeta o *clearance* e a exposição de fármacos metabolizados pelas enzimas CYP quando administrados concomitantemente.

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

In vitro, apremilaste possui pouco ou nenhum efeito inibitório ($CI_{50} > 0 \mu M$) 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 fármacos 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 média de aproximadamente 8 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

A farmacocinética do apremilaste foi avaliada em um estudo clínico com sujeitos pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase em placa moderada a grave, utilizando o esquema posológico pediátrico recomendado. A análise farmacocinética populacional indicou que a exposição em estado de equilíbrio (AUC e C_{max}) do apremilaste em sujeitos pediátricos que receberam o regime de dosagem de manutenção pediátrica (20 ou 30 mg duas vezes ao dia, com base no peso corporal) foi comparável à exposição em estado de equilíbrio em sujeitos adultos com a dosagem de 30 mg duas vezes ao dia.

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 apresentavam 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 grave (Child Pugh C). Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático.

3.2.9. Farmacocinética – Gênero

Em um estudo fase 1 que avaliou o efeito do gênero na farmacocinética de apremilaste, a exposição em mulheres foi aproximadamente 28% e 31% mais elevada na AUC_{0-t} e na AUC_{0-∞}, respectivamente, e aproximadamente 8% mais elevada na C_{max} quando comparado a 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 afro-americanos. Não é necessário ajuste de dose com base na raça e etnia.



4. CONTRAINDICAÇÕES

Epit[®] está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema e anafilaxia, foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização. Evite o uso de Epit[®] em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao apremilaste ou a qualquer um dos excipientes da formulação. Se surgirem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade graves durante o tratamento, interrompa o uso de Epit[®] e institua a terapia adequada.

Diarreia, náuseas e vômitos

Houve relatos pós comercialização de diarreia grave, náuseas e vômitos associados ao uso de apremilaste. 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 apremilaste 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 Epit[®] 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 Epit[®].

Diminuição de peso

Durante o período controlado dos estudos em artrite psoriática, a diminuição entre 5% - 10% do peso corpóreo foi relatada em 10% (49/497) dos indivíduos tratados com apremilaste 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 apremilaste 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 apremilaste 30 mg duas vezes ao dia, em comparação com 1% (3/382) tratados com placebo.

Pacientes abaixo do peso

Pacientes abaixo do peso e pacientes pediátricos com índice de massa corporal (IMC) limítrofe ou baixo no início do tratamento devem ter seu peso corporal monitorado regularmente. Em caso de perda de peso inexplicada e clinicamente significativa, esses pacientes devem ser avaliados por um profissional de saúde e a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Pacientes com comprometimento renal

Nos estudos clínicos de APs (Artrite Psoriásica), PSOR (Psoríase) ou BD (Doença de Behçet), o perfil de segurança observado em pacientes com comprometimento renal leve foi comparável ao dos pacientes com função renal normal. A segurança do apremilaste não foi avaliada em pacientes com APs, PSOR ou BD com comprometimento renal moderado ou grave nos estudos clínicos.

A dose de Epit[®] deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia em pacientes adultos com comprometimento renal grave.

Em pacientes pediátricos com 6 anos ou mais e comprometimento renal grave, a dose deve ser ajustada conforme o peso corporal: 30 mg uma vez ao dia para aqueles com peso igual ou superior a 50 kg; e 20 mg uma vez ao dia para aqueles com peso entre 20 kg e menos de 50 kg.

Pacientes com comprometimento hepático

A segurança do apremilaste não foi avaliada em pacientes com APs (Artrite Psoriásica), PSOR (Psoríase) ou BD (Doença de Behçet) com comprometimento hepático.

Uso Pediátrico

Psoríase em placas

A segurança e a eficácia do apremilaste não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade ou pesando menos de 20 kg com psoríase em placas moderada a grave.

A segurança do apremilaste foi avaliada em um estudo clínico de 52 semanas em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave. O perfil de segurança do apremilaste observado durante o estudo foi consistente com o perfil de segurança previamente estabelecido em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.



Artrite psoriática e doença de Behçet

A segurança e a eficácia do apremilaste não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com artrite psoriática ou úlceras orais associadas à doença de Behçet.

5.1. Gravidez, lactação e fertilidade

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

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.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5.1.3. Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre fertilidade em humanos.

Em estudos realizados com camundongos, não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade em machos com níveis de exposição três vezes superiores à exposição clínica, nem em fêmeas com níveis de exposição equivalentes à exposição clínica.

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.



Comprimido revestido de 10 mg e 30 mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Comprimido revestido de 20 mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rifampicina: a administração concomitante de apremilaste 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, xampu com alcatrão e preparações com ácido salicílico para o couro cabeludo).

A administração concomitante de cetoconazol aumentou a AUC_{0-∞} e C_{max} médias de apremilaste em aproximadamente 36% e 5%, respectivamente, o que não é clinicamente significativo. Apremilaste 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 psoriática. Apremilaste pode ser administrado concomitantemente com metotrexato.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15 a 30°C), proteger da umidade e da luz.



Apremilaste comprimido revestido tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.

Epit[®] 10 mg é um comprimido revestido circular, de cor rosa, biconvexo e liso em ambos os lados.

Epit[®] 20 mg é um comprimido revestido circular, de cor alaranjada, biconvexo e liso em ambos os lados.

Epit[®] 30 mg é um comprimido revestido circular, de cor vermelha, biconvexo e liso em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

Um esquema inicial de titulação de dose é exigido conforme ilustrado na Tabela A. Esta titulação de dose tem como objetivo a redução dos sintomas gastrintestinais associados ao início do tratamento. Não é necessária nova titulação após a titulação inicial.

A dose recomendada de Epit[®] na fase de manutenção (a partir do dia 6) é de 30 mg duas vezes ao dia, administrada por via oral, de manhã e à noite, com um intervalo de aproximadamente 12 horas.

Tabela A. Cronograma de titulação de dose para pacientes adultos

Dia 1		Dia 2		Dia 3		Dia 4		Dia 5		Dia 6 e posteriormente	
Manhã	Noite	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 de tomar 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 Epit[®] deverão ser deglutidos inteiros, com ou sem alimento. Os comprimidos revestidos não deverão ser amassados, divididos ou mastigados.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.



Pacientes pediátricos

Para pacientes pediátricos, um esquema inicial de titulação de dose com base em seu peso corporal é exigido conforme ilustrado na Tabela B. Esta titulação de dose tem como objetivo a redução dos sintomas gastrointestinais associados ao início do tratamento. Não é necessária nova titulação após a titulação inicial.

A dosagem recomendada na fase de manutenção (a partir do dia 6) para pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 20 kg com psoríase em placas moderada a grave é baseada no peso corporal, conforme apresentado na Tabela B.

Seguindo o cronograma de titulação inicial apropriado mostrado na Tabela B, a dosagem de manutenção (a partir do dia 6) recomendada de apremilaste, administrada por via oral, é de 30 mg duas vezes ao dia para pacientes pediátricos que pesam pelo menos 50 kg; e 20 mg duas vezes ao dia para pacientes pediátricos que pesam de 20 kg a menos de 50 kg. As doses devem ser administradas por via oral, de manhã e à noite, com um intervalo de aproximadamente 12 horas.

Tabela B: Cronograma de titulação de dose para pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 20 kg com psoríase em placas moderada a grave

Peso corporal	Dia 1		Dia 2		Dia 3		Dia 4		Dia 5		Dia 6 e posteriormente	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
50 kg ou mais	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
20 kg a menos de 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Uso em pacientes com função renal comprometida

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam comprometimento renal leve ou moderado.

Pacientes adultos com artrite psoriática, psoríase em placas e úlceras bucais associadas à Doença de Behçet (DB)

Epit[®] 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 Cockcroft-Gault). Para a titulação de dose inicial neste grupo, recomenda-se que Epit[®] seja titulado utilizando apenas as doses da manhã listadas na Tabela A, e que as doses da noite não sejam administradas.

Pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais e pesando ao menos 20 kg com psoríase em placas moderada a grave.

Para titulação da dosagem inicial em pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 20 kg com psoríase em placas moderada a grave e insuficiência renal grave (CLcr de menos de 30



mL por minuto estimado pela equação de Cockcroft–Gault), titule Epite[®] administrando-se apenas as doses da manhã listadas na Tabela B para a categoria de peso corporal apropriada, e não administre as doses da noite. Reduza a dosagem de manutenção de Epite[®] para 30 mg uma vez ao dia para pacientes pediátricos que pesam pelo menos 50 kg, e para 20 mg uma vez ao dia para pacientes pediátricos que pesam de 20 kg a menos de 50 kg.

Uso em pacientes com função hepática comprometida

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

As reações adversas medicamentosas mais comumente relatadas com apremilaste em adultos com Doença de Behçet (BD) são diarreia (41,3%), náusea (19,2%), cefaleia (14,4%), infecção do trato respiratório superior (11,5%), dor abdominal superior (8,7%), vômito (8,7%) e lombalgia (7,7%), sendo em sua maioria de severidade leve a moderada.

As reações adversas gastrintestinais geralmente ocorreram nas primeiras 2 semanas de tratamento e, em geral, se resolveram dentro de 4 semanas.

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) e no estudo de fase III na BD (n=207) (a frequência mais elevada de qualquer um dos grupos de dados está representada na Tabela 5).

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 5. Resumo das reações adversas na artrite psoriática (APs) e/ou na psoríase moderada a grave (PSOR) e doença de Behçet (BD)

Sistema de Classe de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção do trato respiratório superior ^a
	Comum	Bronquite Nasofaringite*
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Comum	Diminuição do apetite*
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Insônias Depressão
	Incomum	Pensamento e comportamento suicida
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleias ^a
	Comum	Enxaqueca* Cefaleias de tensão*
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum	Tosse
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia*
	Comum	Náuseas*
		Vômitos*
		Dispepsia
		Evacuação frequente
		Dor abdominal superior*
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Doença do refluxo gastroesofágico Hemorragia gastrointestinal
	Incomum	Erupção cutânea
	Desconhecida	Urticária Angioedema
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum	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, observou-se uma perda de peso entre 5-10% 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.

A perda de peso média observada em pacientes adultos com Doença de Behçet tratados com apremilaste por 52 semanas foi de 0,52 kg. Um total de 11,8% dos pacientes que receberam apremilaste apresentou perda de peso entre 5% e 10%, enquanto 3,8% dos pacientes apresentaram perda de peso superior a 10%. Nenhum desses pacientes apresentou consequências clínicas evidentes decorrentes da perda de peso. Nenhum paciente descontinuou o estudo devido à reação adversa de diminuição de peso.

Perda de peso em pacientes pediátricos

Durante o período controlado por placebo do ensaio clínico em indivíduos pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase em placas moderada a grave, ocorreu redução de peso entre 5%-10% do peso corporal em 12% (19/163) dos indivíduos pediátricos tratados com apremilaste em comparação com 2,5% (2/80) dos indivíduos pediátricos tratados com placebo. Perda de peso de 1% (1/163) de indivíduos pediátricos tratados com apremilaste duas vezes ao dia em comparação com 0% (0/80) de indivíduos pediátricos tratados com placebo.

Monitore de perto o crescimento (altura e peso) em pacientes pediátricos tratados com Epi[®].

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

Reações Adversas de Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos de 6 a 17 Anos de Idade

O apremilaste foi avaliado em um estudo clínico de Fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo (PSOR-6) com sujeitos pediátricos de 6 a 17 anos de idade com psoríase em placa moderada a grave. Um total de 245 sujeitos foram randomizados para receber Apremilaste (163 sujeitos, com dosagem de 20 mg duas vezes ao dia ou 30 mg duas vezes ao dia, com base no peso corporal) ou placebo (82 sujeitos) duas vezes ao dia durante a fase controlada por placebo de 16 semanas do estudo. O estudo também incluiu uma fase de extensão de 36 semanas, durante a qual todos os sujeitos receberam Apremilaste 20 mg ou 30 mg duas vezes ao dia. No geral, o perfil de segurança observado em sujeitos pediátricos tratados com apremilaste durante o estudo foi consistente com o perfil de segurança estabelecido em adultos com psoríase em placa moderada a grave.

Reações Adversas de Estudos Clínicos da Doença de Behçet

O apremilaste foi avaliado em um estudo clínico de Fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo (BCT-002) em sujeitos adultos com Doença de Behçet (BD) com úlceras orais ativas. Um total de

207 sujeitos foram randomizados para receber apremilaste 30 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia. A titulação foi realizada nos primeiros 5 dias. Após a Semana 12, todos os sujeitos passaram a receber tratamento com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia. Os sujeitos tinham idades entre 19 e 72 anos, com idade média de 40 anos.

Diarreia, náusea, dor de cabeça e infecção do trato respiratório superior foram as reações adversas mais comumente relatadas (ver Tabela 6). A proporção de sujeitos com BD que descontinuaram o tratamento devido a qualquer reação adversa durante o período controlado por placebo do estudo foi de 2,9% para os sujeitos tratados com apremilaste 30 mg duas vezes ao dia e 4,9% para os sujeitos tratados com placebo.

Tabela 6: Reações Adversas Relatadas em $\geq 5\%$ dos Pacientes Adultos com Doença de Behçet com Úlceras Orais Ativas tratados com apremilaste e com Frequência Pelo Menos 1% Maior que em Sujeitos Tratados com Placebo até a Semana 12

Reações Adversas	Placebo (N = 103) n (%)	Apremilaste 30 mg 2vezes ao dia (N = 104) n (%)
Diarreia ^a	21 (20,4)	43 (41,3)
Náusea ^a	11 (10,7)	20 (19,2)
Dor de cabeça	11 (10,7)	15 (14,4)
Infecção do trato respiratório superior	5 (4,9)	12 (11,5)
Dor abdominal superior	2 (1,9)	9 (8,7)
Vômito ^a	2 (1,9)	9 (8,7)
Dor nas costas	6 (5,8)	8 (7,7)
Infecção viral do trato respiratório superior	5 (4,9)	7 (6,7)
Artralgia	3 (2,9)	6 (5,8)

^a Não houve reações adversas graves de diarreia, náusea ou vômito.

As reações adversas relatadas incluíram abscesso dentário, foliculite e dor de cabeça sinusal.

Pacientes idosos

Com base na experiência pós-comercialização, pacientes idosos com 65 anos ou mais podem apresentar um risco maior de complicações como diarreia grave, náusea e vômito.

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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Apremilaste 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

Registro: 1.0118.0675

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39.282

Registrado e produzido por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP: 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/04/2026.

Epit_com_rev_VPS_BDv01

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
31/07/2026	---	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2024	1726117/24-1	Registro de medicamento novo (novo IFA) – via de desenvolvimento abreviado	06/04/2026	TODOS OS ITENS	VP / VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 4; 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 4; 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 4; 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60; 30 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60.

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.