

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar OTEZLA con seguridad y eficacia. Consulte la información para prescribir completa de OTEZLA.

OTEZLA® (apremilast) tabletas para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU. 2014

-----CAMBIOS SIGNIFICATIVOS RECIENTES-----

Indicaciones y uso, psoriasis en placas (1.2)	04/2024
Dosis y administración (2.1, 2.2, 2.3)	04/2024
Advertencias y precauciones (5.4)	04/2024

-----INDICACIONES Y USO-----

OTEZLA, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4, del inglés *phosphodiesterase 4*), está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con artritis psoriásica activa (1.1).
- Pacientes adultos con psoriasis en placas que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica (1.2).
- Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica (1.2).
- Pacientes adultos con úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet (1.3).

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

Para reducir el riesgo de síntomas gastrointestinales, ajuste hasta alcanzar la dosis recomendada como se indica a continuación:

- Adultos con psoriasis en placas, artritis psoriásica o enfermedad de Behçet
 - Consulte la tabla 1 para ver el esquema de ajuste de la dosis inicial. La dosis de mantenimiento recomendada es 30 mg dos veces al día (2.1)
- Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave
 - Consulte la tabla 2 para ver el esquema del ajuste de la dosis inicial (2.1)
 - Para los pacientes que pesan 50 kg o más: La dosis de mantenimiento recomendada es 30 mg dos veces al día (2.1)
 - Para los pacientes que pesan entre 20 kg y menos de 50 kg: La dosis de mantenimiento recomendada es 20 mg dos veces al día (2.1)
- Dosis para el deterioro renal grave:
 - *Pacientes adultos:* Para el ajuste de la dosis inicial, ajuste la dosis usando únicamente el esquema matutino que se muestra en la tabla 1 y omita la dosis vespertina. La dosis de mantenimiento recomendada es 30 mg una vez al día (2.2)
 - *Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave:* Para el ajuste de la dosis inicial, ajuste la dosis usando únicamente el esquema matutino para la categoría de peso corporal adecuada que se muestra en la tabla 2 y omita la dosis vespertina (2.2)
 - Para los pacientes que pesan 50 kg o más: La dosis de mantenimiento recomendada es 30 mg una vez al día (2.2)
 - Para los pacientes que pesan entre 20 kg y menos de 50 kg: La dosis de mantenimiento recomendada es 20 mg una vez al día (2.2)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Tabletas: 10 mg, 20 mg, 30 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Hipersensibilidad conocida a apremilast o a alguno de los excipientes de la fórmula (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Hipersensibilidad: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado casos de angioedema y anafilaxia. Evite el uso de OTEZLA en pacientes con hipersensibilidad conocida a apremilast o a alguno de los excipientes de la fórmula. Si se presentan signos y síntomas de reacciones graves de hipersensibilidad durante el tratamiento, suspenda OTEZLA e inicie el tratamiento adecuado (5.1).
- Diarrea, náuseas y vómitos: Considere la reducción o la interrupción de la dosis de OTEZLA si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos graves (5.2)
- Depresión: Aconseje a los pacientes, sus cuidadores y familiares que estén alerta respecto al surgimiento o empeoramiento de la depresión, los pensamientos suicidas u otras alteraciones del humor; si dichos cambios se presentan, deben comunicarse con su profesional de la salud. Sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento con OTEZLA en los pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos o comportamientos suicidas (5.3).
- Pérdida de peso: Controle su peso periódicamente. Si experimenta una pérdida de peso clínicamente importante o sin causa aparente, evalúe la pérdida de peso y considere suspender OTEZLA (5.4).
- Interacciones medicamentosas: No se recomienda su uso con inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) porque puede perderse la eficacia (5.5, 7.1).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Artritis psoriásica: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) son diarrea, náuseas y cefalea (6.1).
- Psoriasis en placas: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) son diarrea, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea, incluida la cefalea de tensión (6.1).
- Enfermedad de Behçet: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son diarrea, náuseas, cefalea e infección de las vías respiratorias superiores (6.1).

Para informar sobre la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Amgen Inc. al 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Deterioro renal grave: Se ha observado un aumento de la exposición sistémica de OTEZLA. Para pacientes adultos y pediátricos con un peso de 50 kg o más, reduzca la dosis a 30 mg una vez al día. Para los pacientes pediátricos que pesan 20 kg o menos de 50 kg, reduzca la dosis a 20 mg una vez al día (2.2, 8.6).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Fecha de revisión: 04/2024

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO ***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Artritis psoriásica
- 1.2 Psoriasis en placas
- 1.3 Úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis para artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Behçet
- 2.2 Ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal grave
- 2.3 Instrucciones para la administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Hipersensibilidad
- 5.2 Diarrea, náuseas y vómitos
- 5.3 Depresión
- 5.4 Disminución de peso
- 5.5 Interacciones medicamentosas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Inductores CYP450 potentes

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro renal
- 8.7 Deterioro hepático

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Artritis psoriásica
- 14.2 Psoriasis en placas en adultos de moderada a grave
- 14.3 Psoriasis en placas pediátrica de moderada a grave
- 14.4 Psoriasis en placas de leve a moderada
- 14.5 Úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

* Las secciones o subsecciones que se omiten de la información para prescribir completa no se enumeran.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis psoriásica

OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

1.2 Psoriasis en placas

OTEZLA está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con psoriasis en placas que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica.
- Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica.

1.3 Úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet

OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis para artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Behçet

Pacientes adultos con artritis psoriásica, psoriasis en placas o enfermedad de Behçet

El ajuste de la dosis inicial recomendada de OTEZLA del día 1 al día 5 se muestra en la tabla 1. Después del ajuste del día 5, la dosis de mantenimiento recomendada es 30 mg dos veces al día por vía oral, iniciando en el día 6. Este ajuste de la dosis está previsto para reducir los síntomas gastrointestinales asociados con el tratamiento inicial.

Tabla 1: Esquema de ajuste de la dosis para pacientes adultos con artritis psoriásica, psoriasis en placas o enfermedad de Behçet

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y en adelante	
a. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave

La dosis recomendada para los pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave se basa en el peso corporal. Después del esquema de ajuste de la dosis inicial adecuado, que se muestra en la tabla 2, la dosis de mantenimiento recomendada de OTEZLA por vía oral es 30 mg dos veces al día para los pacientes pediátricos que pesan al menos 50 kg y 20 mg dos veces al día para los pacientes pediátricos que pesan entre 20 kg y menos de 50 kg. Este ajuste de la dosis está previsto para reducir los síntomas gastrointestinales asociados con el tratamiento inicial.

Tabla 2: Esquema de ajuste de la dosis para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave

Peso corporal	Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y en adelante	
	a. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.	a. m.	p. m.
50 kg o más	10 m g	10 m g	10 mg	10 mg	20 m g	20 m g	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 m g
Entre 20 kg y menos de 50 kg	10 m g	10 m g	10 mg	10 mg	20 m g	20 m g	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 m g

2.2 Ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal grave

Pacientes adultos con artritis psoriásica, psoriasis en placas o enfermedad de Behçet

Para el ajuste de la dosis inicial en pacientes adultos con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina [CLcr, del inglés *creatinine clearance*] de menos de 30 mL por minuto, estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault), ajustar la dosis de OTEZLA usando únicamente el esquema a. m. que se muestra en la tabla 1 y omitir las dosis p. m. Reduzca la dosis de mantenimiento de OTEZLA a 30 mg una vez al día en este grupo [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave

Para el ajuste de la dosis inicial en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave y deterioro renal grave (CLcr de menos de 30 mL por minuto estimado con la ecuación de Cockcroft-Gault), ajustar la dosis de OTEZLA usando únicamente el esquema a. m. que se muestra en la tabla 2 para la categoría de peso corporal adecuada y omitir las dosis p. m. Reduzca la dosis de mantenimiento de OTEZLA a 30 mg una vez al día para pacientes pediátricos, con un peso de al menos 50 kg y a 20 mg una vez al día para pacientes pediátricos con un peso entre 20 kg a menos de 50 kg [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

2.3 Instrucciones para la administración

- Administre OTEZLA con o sin alimentos.
- Trague las tabletas sin masticar. No las aplaste, divida ni mastique.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

OTEZLA está disponible en tabletas recubiertas con película, con forma de rombo en las siguientes concentraciones de dosis:

- Tableta de color rosa de 10 mg con “APR” grabado en una cara y “10” en la otra cara.
- Tableta de color marrón de 20 mg con “APR” grabado en una cara y “20” en la otra cara.
- Tableta de color *beige* de 30 mg con “APR” grabado en una cara y “30” en la otra cara.

4 CONTRAINDICACIONES

OTEZLA está indicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a apremilast o a alguno de los excipientes de la fórmula [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de angioedema y anafilaxia. Evite el uso de OTEZLA en pacientes con hipersensibilidad conocida a apremilast o a alguno de los excipientes de la fórmula. Si se presentan signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, suspenda OTEZLA e inicie el tratamiento adecuado.

5.2 Diarrea, náuseas y vómitos

Se han producido informes de diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave asociados al uso de OTEZLA. La mayoría de los eventos ocurrieron dentro de las primeras semanas de tratamiento. En algunos casos, los pacientes fueron hospitalizados. Los pacientes de 65 años de edad y mayores, y los pacientes que toman medicamentos que pueden producir hipovolemia o hipotensión pueden tener un mayor riesgo de complicaciones de diarrea, náuseas o vómitos graves. Vigile a los pacientes que sean más susceptibles de tener complicaciones de diarrea o vómitos. Los pacientes con dosis reducida o que hayan suspendido OTEZLA mejoran más rápido generalmente. Considere la reducción o la interrupción de la dosis de OTEZLA si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos graves.

5.3 Depresión

El tratamiento con OTEZLA está asociado con un incremento en la aparición de depresión. Antes de utilizar OTEZLA en pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos o comportamiento suicida, sopesese cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con OTEZLA. Aconseje a los pacientes, sus cuidadores y familiares sobre la necesidad de estar alerta respecto al surgimiento o empeoramiento de la depresión, los pensamientos suicidas u otras alteraciones del humor; si dichos cambios se presentan, deben comunicarse con su profesional de la salud. Evalúe cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con OTEZLA si se presentan dichos eventos.

Artritis psoriásica: Durante el período de 16 semanas controlado con placebo de los 3 ensayos clínicos controlados, el 1.0% (10/998) de los sujetos tratados con OTEZLA informaron depresión o estado de ánimo deprimido en comparación con el 0.8% (4/495) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0.3% (4/1441) de los sujetos tratados con OTEZLA suspendieron el tratamiento debido a depresión o estado de ánimo deprimido, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/495). La depresión se informó como grave en el 0.2% (3/1441) de los sujetos expuestos a OTEZLA, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/495). Se han observado casos de comportamiento e ideación suicida en el 0.2% (3/1441) de los sujetos que recibían OTEZLA, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/495). En los ensayos clínicos, 2 sujetos que recibieron placebo se suicidaron en comparación con ninguno de los pacientes tratados con OTEZLA.

Psoriasis en placas: Durante el período controlado con placebo de 16 semanas de 3 ensayos clínicos controlados en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, el 1.3% (12/920) de los sujetos tratados con OTEZLA informaron depresión en comparación con el 0.4% (2/506) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0.1% (1/1308) de los sujetos tratados con OTEZLA suspendieron el tratamiento debido a depresión, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/506). La depresión se informó como grave en el 0.1% (1/1308) de los sujetos expuestos a OTEZLA, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/506). Se han observado casos de comportamiento suicida en el 0.1% (1/1308) de los sujetos que recibieron OTEZLA, en comparación con el 0.2% (1/506) en los sujetos tratados con placebo. En los ensayos clínicos, un sujeto tratado con OTEZLA intentó suicidarse mientras que uno que recibió placebo se suicidó.

Durante el período controlado con placebo de 16 semanas del ensayo clínico en adultos con psoriasis en placas de leve a moderada, la incidencia de los sujetos que informaron depresión fue similar a la que se observó en los ensayos de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos.

Enfermedad de Behçet: Durante el período controlado con placebo del ensayo fase 3, el 1% (1/104) de los sujetos tratados con OTEZLA informaron depresión o estado de ánimo deprimido en comparación con el 1% (1/103) tratados con placebo. Ninguno de estos informes de depresión fue grave o produjo la suspensión del ensayo. No se informó ningún caso de comportamiento o ideación suicida durante el período controlado con placebo del ensayo de fase 3 en sujetos tratados con OTEZLA (0/104) o tratados con placebo (0/103).

5.4 Disminución de peso

Puede presentarse pérdida de peso en pacientes adultos o pediátricos tratados con OTEZLA.

Vigile regularmente el peso de los pacientes que reciben tratamiento con OTEZLA. Si se produce una pérdida de peso clínicamente importante o sin causa aparente, evalúe la pérdida de peso y considere suspender OTEZLA [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

Pérdida de peso en pacientes adultos

Durante el período controlado con placebo de los ensayos de artritis psoriásica (PsA, del inglés *psoriatic arthritis*), se informó una disminución de peso entre el 5% y el 10% del peso corporal en el 10% (49/497) de los sujetos tratados con 30 mg de OTEZLA dos veces al día, en comparación con el 3.3% (16/495) tratados con placebo.

Durante el período controlado con placebo de los ensayos en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, ocurrió una disminución de peso entre el 5% y el 10% del peso corporal en el 12% (96/784) de los sujetos tratados con OTEZLA, en comparación con el 5% (19/382) tratados con placebo. La disminución de peso de $\geq 10\%$ del peso corporal ocurrió en el 2% (16/784) de los sujetos tratados con 30 mg de OTEZLA dos veces al día, en comparación con el 1% (3/382) de los sujetos tratados con placebo.

Durante el período controlado con placebo del ensayo clínico en adultos con psoriasis en placas de leve a moderada, la disminución de peso fue similar a la que se observó en los ensayos de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Durante el período controlado con placebo del ensayo en fase 3 con enfermedad de Behçet, se informó una disminución de peso de $> 5\%$ de peso corporal en el 4.9% (5/103) de los sujetos tratados con 30 mg de OTEZLA dos veces al día, en comparación con el 3.9% (4/102) tratados con placebo.

Pérdida de peso en pacientes pediátricos

Durante el período controlado con placebo del ensayo clínico de sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave, ocurrió disminución de peso entre el 5% y el 10% del peso corporal en el 12% (19/163) de los sujetos pediátricos tratados con OTEZLA, en comparación con el 2.5% (2/80) de los sujetos pediátricos tratados con placebo. La disminución de peso de $\geq 10\%$ de peso corporal ocurrió en el 1% (1/163) de los sujetos pediátricos tratados con OTEZLA dos veces al día, en comparación con el 0% (0/80) de los sujetos tratados con placebo.

Vigile atentamente el crecimiento (altura y peso) de los pacientes pediátricos tratados con OTEZLA. Es posible que los pacientes pediátricos que no crezcan o aumenten de peso como se espera tengan que interrumpir el tratamiento.

5.5 Interacciones medicamentosas

La administración concomitante con el inductor enzimático potente del citocromo P450, rifampicina, produjo una reducción de la exposición sistémica de apremilast, lo que puede producir una pérdida de la eficacia de OTEZLA. Por lo tanto, no se recomienda el uso de inductores enzimáticos del citocromo P450 (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) con OTEZLA [ver *Interacciones medicamentosas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte del etiquetado:

- Hipersensibilidad [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Diarrea, náuseas y vómitos [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Depresión [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Disminución de peso [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Interacciones medicamentosas [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Ensayos clínicos de artritis psoriásica

OTEZLA se evaluó en 3 ensayos controlados con placebo, de doble ciego, aleatorizados, multicéntricos (PsA-1, PsA-2 y PsA-3) de diseño similar en sujetos adultos con artritis psoriásica activa [ver *Estudios clínicos (14.1)*]. En los 3 ensayos, hubo 1493 sujetos asignados aleatoriamente de manera igualitaria a placebo, OTEZLA 20 mg dos veces al día u OTEZLA 30 mg dos veces al día. Se ajustó la dosis en los primeros 5 días [ver *Dosis y administración (2.1)*]. Los sujetos con placebo y articulaciones dolorosas e hinchadas que no habían mejorado al menos en un 20%, fueron asignados nuevamente de manera aleatoria en una proporción 1:1 de forma enmascarada a OTEZLA 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día en la semana 16, mientras que los sujetos a los que se les administraba OTEZLA continuaron con su tratamiento inicial. La edad de los sujetos osciló de 18 a 83 años, con una mediana general de 51 años.

La mayoría de las reacciones adversas más comunes, que se presentan en la tabla 3, ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas del tratamiento y tuvieron la tendencia a resolverse con el paso del tiempo al continuar con la administración de la dosis. Diarrea, cefalea y náuseas fueron las reacciones adversas que se informaron con más frecuencia. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron que los sujetos a los que se les administraba OTEZLA suspendieran el tratamiento fueron náuseas (1.8%), diarrea (1.8%) y cefalea (1.2%). La proporción de sujetos con artritis psoriásica que interrumpieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa fue del 4.6% para los sujetos a los que se les administraba OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 1.2% para los sujetos tratados con placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas que se informaron en $\geq 2\%$ de los sujetos adultos con artritis psoriásica activa tratados con OTEZLA 30 mg dos veces al día y $\geq 1\%$ de los sujetos observados tratados con placebo hasta el día 112 (semana 16)

Reacciones adversas	Placebo		OTEZLA 30 mg BID ^d	
	Día 1 al 5 (N = 495) n (%) ^c	Días 6 al Día 112 (N = 490) n (%)	Día 1 al 5 (N = 497) n (%)	Días 6 al Día 112 (N = 493) n (%)
Diarrea ^a	6 (1.2)	8 (1.6)	46 (9.3)	38 (7.7)
Náuseas ^a	7 (1.4)	15 (3.1)	37 (7.4)	44 (8.9)
Cefalea ^a	9 (1.8)	11 (2.2)	24 (4.8)	29 (5.9)
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	3 (0.6)	9 (1.8)	3 (0.6)	19 (3.9)
Vómitos ^a	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	16 (3.2)
Nasofaringitis ^b	1 (0.2)	8 (1.6)	1 (0.2)	13 (2.6)
Dolor en la zona superior del abdomen ^b	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	10 (2.0)

^a De las reacciones adversas gastrointestinales informadas, 1 sujeto experimentó la reacción adversa de náuseas y vómitos al recibir tratamiento de OTEZLA 30 mg dos veces al día; 1 sujeto que recibió tratamiento con OTEZLA 20 mg dos veces al día experimentó la reacción adversa de diarrea; 1 sujeto con tratamiento de OTEZLA 30 mg dos veces al día experimentó la reacción adversa de cefalea.

^b De las reacciones medicamentosas adversas informadas, ninguna fue grave.

^c n (%) indica la cantidad de sujetos y el porcentaje.

^d BID = dos veces al día.

Ensayos clínicos de psoriasis en placas de moderada a grave

Reacciones adversas de los ensayos clínicos en adultos

La seguridad de OTEZLA se evaluó en 1426 sujetos en 3 ensayos aleatorizados, con doble ciego, controlados con placebo en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos para fototerapia y terapia sistémica. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. Se ajustó la dosis en los primeros 5 días [ver *Dosis y administración (2.1)*]. La edad de los pacientes osciló de 18 a 83 años, con una mediana de 46 años.

Diarrea, náuseas e infección de las vías respiratorias superiores fueron las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia (ver la tabla 4). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron que los sujetos a los que se les administraba OTEZLA suspendieran el tratamiento fueron náuseas (1.6%), diarrea (1.0%) y cefalea (0.8%). La proporción de sujetos con psoriasis en placas que interrumpieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa fue del 6.1% para los sujetos a los que se les administraba OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 4.1% para los sujetos tratados con placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas que se informaron en $\geq 1\%$ de los sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave tratados con OTEZLA y con mayor frecuencia que los sujetos tratados con placebo hasta el día 112 (semana 16)

Reacciones adversas	Placebo (N = 506) n (%)	OTEZLA 30 mg BID ^b (N = 920) n (%)
Diarrea	32 (6)	160 (17)
Náuseas	35 (7)	155 (17)
Infección de las vías respiratorias superiores	31 (6)	84 (9)
Cefalea de tensión	21 (4)	75 (8)
Cefalea	19 (4)	55 (6)
Dolor abdominal ^a	11 (2)	39 (4)

Reacciones adversas	Placebo (N = 506) n (%)	OTEZLA 30 mg BID ^b (N = 920) n (%)
Vómitos	8 (2)	35 (4)
Fatiga	9 (2)	29 (3)
Dispepsia	6 (1)	29 (3)
Apetito disminuido	5 (1)	26 (3)
Insomnio	4 (1)	21 (2)
Dolor de espalda	4 (1)	20 (2)
Migraña	5 (1)	19 (2)
Movimientos intestinales frecuentes	1 (0)	17 (2)
Depresión	2 (0)	12 (1)
Bronquitis	2 (0)	12 (1)
Absceso dental	0 (0)	10 (1)
Foliculitis	0 (0)	9 (1)
Cefalea sinusal	0 (0)	9 (1)

^a Dos sujetos tratados con OTEZLA experimentaron la reacción adversa grave de dolor abdominal.

^b BID = dos veces al día.

El empeoramiento grave de la psoriasis (rebote) ocurrió en el 0.3% (4/1184) de los sujetos después de la interrupción del tratamiento de OTEZLA.

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (PSOR-3) en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave del cuero cabelludo [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. Un total de 302 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia que ocurrieron con una tasa más alta en el grupo con OTEZLA que en el grupo con placebo fueron: diarrea (el 31% frente al 11%), náuseas (el 22% frente al 6%), cefalea (el 12% frente al 5%) y vómitos (el 6% frente al 2%). La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa durante el período del ensayo de 16 semanas controlado con placebo fue 6% para los sujetos que recibieron tratamiento con OTEZLA 30 mg dos veces al día y 3% para los sujetos que recibieron el placebo. Las reacciones adversas gastrointestinales que provocaron la interrupción del tratamiento fueron diarrea (el 3% frente al 0%), náuseas (el 1.5% frente al 1%) y vómitos (el 1.5% frente al 0%) en el grupo con OTEZLA, en comparación con el placebo.

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (PSOR-5) en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave del área genital [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. Un total de 289 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. En general, el perfil de seguridad observado en el grupo de OTEZLA durante la fase controlada con placebo fue coherente con el perfil de seguridad previamente establecido en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Reacciones adversas de los ensayos clínicos en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (PSOR-6) en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave [ver *Estudios clínicos (14.3)*]. Un total de 245 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir OTEZLA (163 sujetos, con una dosis de 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día, con base en el peso corporal) o placebo (82 sujetos) dos veces al día durante la fase del ensayo de 16 semanas controlada con placebo. El ensayo también incluyó una fase de prolongación de 36 semanas durante la cual todos los sujetos recibieron OTEZLA 20 mg o 30 mg dos veces al día. En general, el perfil de seguridad observado en los sujetos pediátricos tratados con OTEZLA durante el estudio fue coherente con el perfil de seguridad establecido en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Ensayo clínico en adultos con psoriasis en placas de leve a moderada

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (PSOR-4) en sujetos adultos con psoriasis en placas de leve a moderada [ver Estudios clínicos (14.3)]. Un total de 595 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (297 sujetos) o placebo dos veces al día (298 sujetos) durante la fase del ensayo controlada con placebo. El ensayo también incluyó una fase de prolongación abierta durante la cual todos los sujetos recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día. En general, el perfil de seguridad observado en el grupo de OTEZLA durante la fase controlada con placebo fue coherente con el perfil de seguridad previamente establecido en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Ensayos clínicos de enfermedad de Behçet

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (BCT-002) en sujetos adultos con enfermedad de Behçet (BD, del inglés *Behçet's Disease*) con úlceras bucales activas [ver Estudios clínicos (14.5)]. Un total de 207 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. Se ajustó la dosis en los primeros 5 días [ver Dosis y administración (2.1)]. Después de la semana 12, todos los sujetos recibieron tratamiento con OTEZLA 30 mg dos veces al día. La edad de los pacientes osciló de 19 a 72 años, con una media de 40 años.

Diarrea, náuseas, cefalea e infección de las vías respiratorias superiores fueron las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia (ver la tabla 5). La proporción de sujetos con BD que suspendieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa durante el período del ensayo controlado con placebo fue del 2.9% para los sujetos que recibieron tratamiento con OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 4.9% para los sujetos que recibieron placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los sujetos adultos con BD con úlceras bucales activas con tratamiento de OTEZLA y con al menos 1% de mayor frecuencia que los sujetos con placebo hasta la semana 12

Reacciones adversas	Placebo (N = 103) n (%)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N = 104) n (%)
Diarrea ^a	21 (20.4)	43 (41.3)
Náuseas ^a	11 (10.7)	20 (19.2)
Cefalea	11 (10.7)	15 (14.4)
Infección de las vías respiratorias superiores	5 (4.9)	12 (11.5)
Dolor en la zona superior del abdomen	2 (1.9)	9 (8.7)
Vómitos ^a	2 (1.9)	9 (8.7)
Dolor de espalda	6 (5.8)	8 (7.7)
Infección vírica de la vías respiratorias altas	5 (4.9)	7 (6.7)
Artralgia	3 (2.9)	6 (5.8)

^a No hubo reacciones adversas graves de diarrea, náuseas o vómitos.

Otras reacciones adversas informadas en sujetos tratados con OTEZLA en los ensayos clínicos de artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Behçet son:

- Trastornos gastrointestinales: enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.
- Exploraciones complementarias: disminución de peso.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: apetito disminuido*.
- Trastornos del sistema nervioso: migraña.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea.
- * 1 sujeto tratado con OTEZLA 30 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa grave.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Inductores CYP450 potentes

La exposición a apremilast disminuye cuando se administra OTEZLA de manera concomitante con inductores CYP450 potentes (como la rifampicina) y puede resultar en pérdida de la eficacia [ver *Advertencias y precauciones (5.5)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a OTEZLA durante el embarazo. Se puede obtener información sobre el registro comunicándose al 1-877-311-8972 o visitando <https://mothertobaby.org/ongoing-study/otezla/>.

Resumen de riesgos

Los datos de farmacovigilancia disponibles respecto al uso de OTEZLA en mujeres embarazadas no han establecido un riesgo asociado con el medicamento de anomalías congénitas significativas, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos, pero estos datos son sumamente limitados. Con base en los hallazgos de los estudios de reproducción de animales, OTEZLA puede aumentar el riesgo de pérdida fetal. En los estudios de desarrollo embriofetal en animales, la administración de apremilast a monas cynomolgus preñadas durante la organogénesis resultó en aumentos relacionados con la dosis en aborto o muerte embriofetal a exposiciones a la dosis de 2.1 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos (MRHD, del inglés *maximum recommended human dose*) y sin efecto adverso a una exposición de 1.4 veces la MRHD. Cuando se administró a ratones preñadas, durante la organogénesis no hubo anomalías inducidas por apremilast a exposiciones de hasta 4.0 veces la MRHD (ver *Datos*). Comuníquese a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo de pérdida fetal. Considere la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil.

Se desconoce el riesgo de fondo de anomalías congénitas significativas y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de anomalía congénita, pérdida u otros resultados adversos. En la población general en EE. UU., el riesgo de fondo estimado de las anomalías congénitas significativas y del aborto espontáneo en embarazos reconocidos a nivel clínico es del 2-4% y el 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos de animales

En un estudio de desarrollo embriofetal, se administró apremilast a monas cynomolgus preñadas en dosis de 20, 50, 200 o 1000 mg/kg/día durante el período de la organogénesis (días de gestación 20 a 50). Hubo un aumento de abortos espontáneos relacionado con la dosis; la mayoría de los abortos ocurrieron durante las semanas 3 a 4 de la administración de la dosis en el primer trimestre, en una dosis de aproximadamente 2.1 veces la MRHD y mayor (con base en el área bajo la curva [ABC] a dosis \geq 50 mg/kg/día). No se observaron efectos abortivos con una dosis de aproximadamente 1.4 veces la MRHD (con base en el ABC de 20 mg/kg/día). Aunque no hubo evidencia de efecto teratogénico en las dosis de 20 mg/kg/día y mayores en la examinación del día 100, no se examinó a los fetos abortados.

En un estudio de desarrollo embrionario en ratones, se administró apremilast en dosis de 250, 500 o 750 mg/kg/día a las hembras durante la organogénesis (día de gestación 6 a 15). En un estudio de desarrollo embrionario combinado en ratones, se administró apremilast en dosis de 10, 20, 40 u 80 mg/kg/día iniciando 15 días antes de la cohabitación y continuó hasta el día de gestación 15. No se observaron hallazgos teratogénicos atribuidos a apremilast en ninguno de estos dos estudios; sin embargo, hubo un aumento en la pérdida posterior al implante en las dosis que corresponden a una exposición sistémica de 2.3 veces la MRHD y mayores (≥ 20 mg/kg/día). En las dosis de ≥ 20 mg/kg/día, las variaciones esqueléticas incluyeron sitios de osificación incompletos de tarsos, cráneo, esternón y vértebras. No se observaron efectos con una dosis de aproximadamente 1.3 veces la MRHD (10 mg/kg/día).

Apremilast se distribuyó a través de la placenta en el espacio fetal en ratones y monos.

En un estudio pre y posnatal en ratones, se administró apremilast a ratones hembra preñadas a dosis de 10, 80 o 300 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, con destete el día 21. Distocia, viabilidad reducida y peso reducido al nacer ocurrieron en las dosis que corresponden a ≥ 4.0 veces la MRHD (con base en el ABC en dosis ≥ 80 mg/kg/día). Hubo ausencia de efectos adversos en una dosis de 1.3 veces la MRHD (10 mg/kg/día). No hubo evidencia de deficiencia funcional del desarrollo físico, el comportamiento, la capacidad de aprender, la capacidad inmunitaria o la fertilidad en la descendencia en dosis de hasta 7.5 veces la MRHD (con base en el ABC en una dosis de 300 mg/kg/día).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de apremilast en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, se detectó apremilast en la leche de los ratones lactantes. Cuando hay un medicamento presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche humana. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de OTEZLA y cualquier posible efecto adverso en el lactante a partir de OTEZLA o de la condición materna subyacente.

Datos

En ratones, después de una administración oral única de 10 mg/kg a las hembras en el día 13 postparto, las concentraciones de apremilast en la leche fueron de aproximadamente 1.5 veces la concentración de las muestras sanguíneas recolectadas simultáneamente.

8.4 Uso pediátrico

Psoriasis en placas

La seguridad y eficacia de OTEZLA se han establecido en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. El uso de OTEZLA en estos pacientes está respaldado por la evidencia de un ensayo clínico bien controlado y adecuado de 52 semanas (PSOR-6) en 245 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave. La pérdida de peso en los sujetos pediátricos tratados con OTEZLA fue comparable con la pérdida de peso observada en adultos [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*, *Reacciones adversas (6.1)* y *Estudios clínicos (14.3)*].

Vigile atentamente el crecimiento (altura y peso) de los pacientes pediátricos tratados con OTEZLA. Es posible que los pacientes pediátricos que no crezcan o aumenten de peso como se espera tengan que interrumpir el tratamiento.

La seguridad y efectividad de OTEZLA no se ha establecido en pacientes pediátricos menores a 6 años o con un peso inferior a 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave.

Artritis psoriásica y enfermedad de Behçet

La seguridad y efectividad de OTEZLA no se han establecido en pacientes pediátricos con artritis psoriásica o con úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet.

8.5 Uso geriátrico

De los 1493 pacientes que fueron inscritos en los Ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3, un total de 146 pacientes con artritis psoriásica tenían 65 años de edad o más, incluidos 19 pacientes de 75 años de edad y mayores. No se observaron diferencias en general en el perfil de seguridad de los pacientes de edad avanzada \geq 65 años de edad y pacientes adultos más jóvenes $<$ 65 años de edad en los ensayos clínicos.

De los 1257 pacientes que fueron inscritos en dos ensayos de psoriasis en placas controlados con placebo (PSOR-1, PSOR-2), un total de 108 pacientes con psoriasis en placas tenían 65 años de edad o más, incluidos 9 pacientes de 75 años de edad y mayores. No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia en pacientes de edad avanzada \geq 65 años de edad ni en los pacientes adultos más jóvenes de $<$ 65 años de edad en los ensayos clínicos.

Dado que los pacientes de 65 años de edad o mayores pueden tener un riesgo mayor de complicaciones como hipovolemia o hipotensión por diarrea, náuseas o vómitos graves, vigile atentamente a los pacientes de edad avanzada para detectar dichas complicaciones [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].

8.6 Deterioro renal

La farmacocinética de apremilast se caracterizó en sujetos adultos con deterioro renal leve, moderado y grave, definido por un aclaramiento de creatinina de 60-89, 30-59 y menos de 30 mL por minuto, respectivamente, con la ecuación de Cockcroft-Gault. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. En pacientes adultos con deterioro renal grave, reducir la dosis de mantenimiento de OTEZLA a 30 mg una vez al día. En pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave y deterioro renal grave, reducir la dosis de mantenimiento de OTEZLA a 30 mg una vez al día para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg y a 20 mg una vez al día para pacientes pediátricos con un peso entre 20 kg a menos de 50 kg [ver *Dosis y administración* (2.2) y *Farmacología clínica* (12.3)].

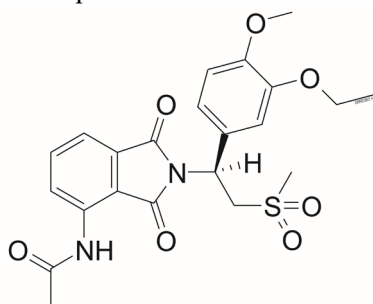
8.7 Deterioro hepático

La farmacocinética de apremilast se caracterizó en sujetos con deterioro hepático moderado (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

11 DESCRIPCIÓN

El principio activo en las tabletas de OTEZLA es apremilast. Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). El apremilast se conoce químicamente como N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl]ace tamida. Su fórmula química es C₂₂H₂₄N₂O₇S y su peso molecular es 460.5.

La estructura química es:



Las tabletas OTEZLA se suministran en concentraciones de 10, 20 y 30 mg para administración por vía oral. Cada tableta contiene apremilast como principio activo y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo (20 y 30 mg únicamente) y óxido de hierro negro (30 mg únicamente).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Apremilast es una molécula pequeña que se administra por vía oral, inhibidora de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). La inhibición de PDE4 resulta en aumento de los niveles de AMPc intracelulares. El mecanismo específico por medio del cual el apremilast ejerce su acción terapéutica no está bien definido.

12.3 Farmacocinética

Absorción

El apremilast, cuando se administra por vía oral, se absorbe con una biodisponibilidad absoluta de ~73% con concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) que ocurren en una mediana de tiempo (t_{máx}) de ~2.5 horas. La administración concomitante con alimentos no modifica el grado de absorción de apremilast.

Distribución

La unión de apremilast a las proteínas en plasma humanas es de aproximadamente el 68%. La media del volumen aparente de distribución (V_d) es de 87 L.

Metabolismo

Después de la administración por vía oral en humanos, apremilast es un componente circulante principal (45%) seguido del metabolito inactivo M12 (39%), un conjugado glucurónico de apremilast O-desmetilado. Se metaboliza ampliamente en humanos con hasta 23 metabolitos identificados en el plasma, la orina y las heces. El apremilast se metaboliza mediante el metabolismo oxidativo del citocromo (CYP, del inglés *cytochrome*) con posterior glucuronidación e hidrólisis no mediada por CYP. El metabolismo CYP *in vitro* de apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones leves de CYP1A2 y CYP2A6.

Eliminación

El aclaramiento plasmático de apremilast es de unos 10 L/h en sujetos sanos, con una semivida de eliminación terminal de 6 a 9 horas aproximadamente. Tras la administración oral de apremilast radiomarcado, alrededor del 58% y del 39% de la radiactividad se recupera en la orina y en las heces, respectivamente, con alrededor del 3% y del 7% de la dosis radiactiva recuperada como apremilast en la orina y en las heces, respectivamente.

Poblaciones específicas

Pacientes con deterioro hepático: La farmacocinética de apremilast no se ve afectada por el deterioro hepático moderado o grave.

Pacientes con deterioro renal: La farmacocinética de apremilast no se ve afectada por el deterioro renal leve o moderado. En 8 sujetos adultos con deterioro renal grave, a los que se les administró una dosis única de 30 mg de apremilast, el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de apremilast aumentó aproximadamente en un 88% y un 42%, respectivamente [ver *Dosis y administración (2.2)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes de edad avanzada: Se estudió una dosis única por vía oral de 30 mg de apremilast en sujetos sanos de edad avanzada y adultos jóvenes. La exposición de apremilast en sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años) es de alrededor de un 13% mayor en el ABC y de alrededor de un 6% mayor en la $C_{m\acute{a}x}$ que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años) [ver *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de OTEZLA se evaluó en un ensayo clínico en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en la dosis pediátrica recomendada [ver *Dosis y administración (2.1)* y *Estudios clínicos (14.3)*]. El análisis de farmacocinética de la población indicó que la exposición en equilibrio (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) de OTEZLA en sujetos pediátricos que reciben una posología de mantenimiento pediátrica (20 o 30 mg dos veces al día, según el peso corporal) fue comparable con la exposición en equilibrio en sujetos adultos en la dosis de 30 mg dos veces al día.

Pacientes femeninos y masculinos: En ensayos de farmacocinética en voluntarios sanos, el grado de exposición en mujeres fue de aproximadamente un 31% más alto y la $C_{m\acute{a}x}$ fue de aproximadamente un 8% más alta que en los sujetos hombres.

Grupos étnicos o raciales: La farmacocinética de apremilast en sujetos masculinos sanos chinos y japoneses es comparable a la de los sujetos masculinos sanos de raza blanca. Además, la exposición a apremilast es similar entre los sujetos de raza blanca (incluidos hispanos o latinos y no hispanos o latinos) y sujetos de raza negra o afroamericanos.

Interacciones medicamentosas

Datos in vitro: Apremilast no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 y no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4. Apremilast es un sustrato, pero no un inhibidor de la P-glicoproteína (P-gp) y no es un sustrato o un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT, del inglés *organic anion transporter*)¹ y OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT, del inglés *organic cation transporter*)², polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, del inglés *organic anion transporting polypeptide*)^{1B1} y OATP1B3 o proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, del inglés *breast cancer resistance protein*).

Se realizaron ensayos de interacciones medicamentosas con apremilast y los sustratos CYP3A4 (anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y norgestimato), CYP3A e inhibidor P-gp (ketoconazol), inductor CYP450 (rifampicina) y el medicamento que se administra con frecuencia de manera concomitante en esta población de pacientes (metotrexato).

No se observaron interacciones farmacocinéticas importantes cuando se administraron 30 mg de apremilast por vía oral con el anticonceptivo oral, ketoconazol o metotrexato. La administración concomitante del inductor de CYP450 rifampicina (600 mg una vez diariamente durante 15 días) con una dosis única oral de 30 mg de apremilast resultó en la reducción del ABC y de la $C_{m\acute{a}x}$ de apremilast en un 72% y un 43%, respectivamente [ver *Advertencias y precauciones (5.5)* e *Interacciones medicamentosas (7.1)*].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Se llevaron a cabo estudios a largo plazo en ratones y ratas con apremilast para evaluar su potencial carcinogénico. No se observó evidencia de tumores inducidos por apremilast en ratones en dosis por vía oral de hasta 8.8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) con base en el ABC (1000 mg/kg/día) o en ratas en dosis por vía oral de hasta 0.08 y 1.1 veces aproximadamente la MRHD, (20 mg/kg/día en machos y 3 mg/kg/día en hembras, respectivamente).

Apremilast dio negativo en el ensayo de Ames, en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* de linfocitos de sangre periférica humana y en el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

En un estudio de fertilidad de ratones macho, apremilast en dosis por vía oral de hasta aproximadamente 3 veces la MRHD con base en el ABC (hasta 50 mg/kg/día) no produjo efectos en la fertilidad de los machos. En un estudio de fertilidad de ratones hembra, se administró apremilast en dosis por vía oral de 10, 20, 40 u 80 mg/kg/día. En dosis ≥ 1.8 veces la MRHD (≥ 20 mg/kg/día), los ciclos reproductivos se prolongaron debido al alargamiento del diestro que resultó en un intervalo mayor hasta el apareamiento. Los ratones hembra quedaron preñadas en dosis de 20 mg/kg/día y mayores y también tuvieron mayores incidencias de pérdidas precoces posteriores al implante. No hubo efectos de apremilast en aproximadamente 1.0 veces la MRHD (10 mg/kg/día).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis psoriásica

La seguridad y eficacia de OTEZLA se evaluó en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo (PsA-1 [NCT01172938], PsA-2 [NCT01212757] y PsA-3 [NCT01212770]) de diseño similar. Un total de 1493 sujetos adultos con PsA activa (≥ 3 articulaciones hinchadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas), a pesar de tratamiento previo o actual con tratamiento farmacológico antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), fueron asignados aleatoriamente. Los sujetos inscritos en estos ensayos tenían diagnóstico de PsA desde hacía, al menos, 6 meses. En el ensayo PsA-3 era necesario tener una lesión psoriásica de la piel valorable de al menos 2 cm de diámetro. Se permitió el tratamiento previo con un producto biofarmacéutico, incluidos los bloqueadores del TNF (hasta el 10% podrían ser fracasos terapéuticos de los bloqueadores del TNF). En los 3 ensayos, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a placebo (n = 496), OTEZLA 20 mg (n = 500) u OTEZLA 30 mg (n = 497) administrados por vía oral dos veces al día. Se ajustó la dosis en los primeros 5 días [ver *Dosis y administración (2.1)*]. Se les permitió a los sujetos recibir dosis estables de metotrexato concomitante [MTX (≤ 25 mg/semana)], sulfasalazina [SSZ (≤ 2 g/día)], leflunomida [LEF (≤ 20 mg/día)], corticosteroides orales a dosis bajas (equivalentes a ≤ 10 mg de prednisona al día) o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante el ensayo. Las asignaciones al tratamiento se estratificaron con base en el uso de FAME de moléculas pequeñas en la valoración inicial en los Ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3. Hubo una estratificación adicional del área de superficie corporal (ASC) $> 3\%$ con psoriasis en el Ensayo PsA-3. Se excluyeron los sujetos con fracasos terapéuticos con > 3 agentes para la PsA (moléculas pequeñas o biofarmacéuticos) o > 1 bloqueador del TNF de origen biológico.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de sujetos que obtuvieron la respuesta del 20% del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, del inglés *American College of Rheumatology*) en la semana 16. Los datos de la eficacia controlada con placebo se recolectaron y analizaron hasta la semana 24. Los sujetos cuyos recuentos de articulaciones dolorosas e hinchadas no habían mejorado como mínimo en un 20% fueron considerados no respondedores en la semana 16. Los sujetos que no respondían al placebo fueron reasignados aleatoriamente en una proporción 1:1 de manera enmascarada a OTEZLA 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día después del esquema de ajuste de la dosis [ver *Dosis y administración (2.1)*]. Los sujetos tratados con OTEZLA permanecieron con el tratamiento inicial. En la semana 24, todos los sujetos pacientes restantes con placebo fueron reasignados aleatoriamente a 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día.

Se inscribieron en los 3 ensayos sujetos con los subtipos de PsA, incluida la poliartritis simétrica (62.0%), oligoartritis asimétrica (27.0%), artritis en las articulaciones interfalángeas distales (IFD) (6.0%), artritis mutilante (3.0%) y espondilitis predominante (2.1%). La mediana de duración de la PsA fue de 5 años. Los sujetos recibieron tratamiento concomitante con al menos un FAME (65.0%), MTX (55.0%), SSZ (9.0%), LEF (7.0%), dosis bajas de corticosteroides orales (14.0%) y AINE (71.0%). El tratamiento previo con FAME de moléculas pequeñas se informó en el 76.0% de los sujetos y el tratamiento previo con FAME biofarmacéuticos se informó en el 22.0% de los sujetos, que incluye un 9.0% que tuvo un fracaso terapéutico con FAME biológico previo.

Respuesta clínica en sujetos con artritis psoriásica

El porcentaje de sujetos que lograron las respuestas ACR 20, 50 y 70 en los Ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3 se presenta en la tabla 6, que se muestra a continuación. OTEZLA ± FAME, en comparación con placebo ± FAME resultó en mayor mejoría en los signos y síntomas de artritis psoriásica, como lo demuestra la proporción de sujetos con respuesta ACR 20 en la semana 16.

Tabla 6: Proporción de sujetos adultos con artritis psoriásica activa con respuestas ACR en los Ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3

	PsA-1		PsA-2		PsA-3	
	Placebo ± FAME N = 168	OTEZLA 30 mg dos veces al día ± FAME N = 168	Placebo ± FAME N = 159	OTEZLA 30 mg dos veces al día ± FAME N = 162	Placebo ± FAME N = 169	OTEZLA 30 mg dos veces al día ± FAME N = 167
<u>ACR 20</u> Semana 16	19%	38% ^b	19%	32% ^b	18%	41% ^b
<u>ACR 50</u> Semana 16	6%	16%	5%	11%	8%	15%
<u>ACR 70</u> Semana 16	1%	4%	1%	1%	2%	4%

^a N es la cantidad de sujetos asignados aleatoriamente y que recibieron tratamiento.

^b Estadística y significativamente diferente del placebo (p < 0.05).

OTEZLA 30 mg dos veces al día dio como resultado una mejoría para cada componente de la escala ACR, en comparación con el placebo en la semana 16 en el Ensayo PsA-1 (tabla 7). Se observaron resultados congruentes en los Ensayos PsA-2 y PsA-3.

Tabla 7: Variación de la media de los componentes ACR desde la valoración inicial en la semana 16 en el Ensayo PsA-1

	Placebo (N* = 168)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N* = 168)
Cantidad de articulaciones dolorosas ^a		
Tamaño de la muestra	166	164
Valoración inicial	23	23
Variación de la media en la semana 16	-2	-7
Cantidad de articulaciones hinchadas ^b		
Tamaño de la muestra	166	164
Valoración inicial	13	13
Variación de la media en la semana 16	-2	-5

	Placebo (N* = 168)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N* = 168)
Evaluación de dolor del paciente ^c		
Tamaño de la muestra	165	159
Valoración inicial	61	58
Variación de la media en la semana 16	-6	-14
Evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad ^c		
Tamaño de la muestra	165	159
Valoración inicial	59	56
Variación de la media en la semana 16	-3	-10
Evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad ^c		
Tamaño de la muestra	158	159
Valoración inicial	55	56
Variación de la media en la semana 16	-8	-19
Puntuación HAQ-DI ^d		
Tamaño de la muestra	165	159
Valoración inicial	1.2	1.2
Variación de la media en la semana 16	-0.09	-0.2
CRP ^e		
Tamaño de la muestra	166	167
Valoración inicial	1.1	0.8
Variación de la media en la semana 16	0.1	-0.1

Las variaciones de la media desde la valoración inicial son las medias de mínimos cuadrados del análisis de covarianza.

^a Escala 0-78.

^b Escala 0-76.

^c EVA = Escala visual analógica; 0 = mejor, 100 = peor.

^d HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (Cuestionario de evaluación sanitaria del índice de discapacidad); 0 = mejor, 3 = peor; mide la capacidad del sujeto de realizar lo siguiente: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, presión, mantener la higiene y mantener la actividad diariamente.

^e CRP = proteína C reactiva; rango de referencia 00.5 mg/dL.

* N refleja a los sujetos asignados aleatoriamente; la cantidad real de sujetos evaluables para cada criterio de valoración puede variar por intervalo de tiempo.

El tratamiento con OTEZLA produjo mejoría en la dactilitis y entesitis en sujetos con dactilitis o entesitis preexistente.

Respuesta de la función física

OTEZLA 30 mg dos veces al día demostró una mayor mejoría en comparación con el placebo en la variación de la media de la valoración inicial para la puntuación del Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQDI) en la semana 16 [0.244 frente a 0.086, respectivamente; el IC del 95% para la diferencia fue de (0.26; 0.06)] en el Ensayo PsA-1. La proporción de pacientes que responden HAQDI (≥ 0.3 de mejoría desde la valoración inicial) en la semana 16 para el grupo con administración de OTEZLA 30 mg dos veces al día fue del 38%, en comparación con el 27% para el grupo con administración de placebo en el Ensayo PsA-1. Se observaron resultados congruentes en los Ensayos PsA-2 y PsA-3.

14.2 Psoriasis en placas de moderada a grave

En dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo (PSOR-1 [NCT01194219] y PSOR-2 [NCT01232283]) se inscribió a un total de 1257 sujetos de 18 años de edad y mayores con psoriasis en placas de moderada a grave [involucramiento del área de superficie corporal (ASC) de $\geq 10\%$, Evaluación global estática del médico (sPGA, del inglés *static Physician*

Global Assessment) de ≥ 3 (enfermedad de moderada a grave), puntuación del Índice de gravedad y zona de psoriasis (PASI, del inglés *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , candidatos para fototerapia o terapia sistémica]. Se permitió a los sujetos el uso de corticosteroides tópicos de baja potencia en la cara, las axilas y las ingles. A los sujetos con psoriasis en placas del cuero cabelludo se les permitió utilizar champú de alquitrán de hulla o preparaciones de ácido salicílico en el cuero cabelludo sobre las lesiones del cuero cabelludo.

En el ensayo PSOR-1, se inscribió a 844 sujetos y en el ensayo PSOR-2 se inscribió a 413 sujetos. En ambos ensayos, se asignó aleatoriamente a los sujetos en una proporción 2:1 para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (BID) o placebo durante 16 semanas. Ambos ensayos evaluaron la proporción de sujetos que lograron PASI-75 en la semana 16 y la proporción de sujetos que lograron una puntuación sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1) en la semana 16. En ambos ensayos, la edad de los sujetos osciló de 18 a 83 años, con una mediana general de edad de 46 años. La media de involucramiento de la superficie corporal (SC) inicial fue del 25.2% (mediana del 21.0%), la puntuación media PASI inicial fue de 19.1 (mediana de 16.8), y la proporción de sujetos con puntuación de sPGA de 3 (moderada) y 4 (grave) en la valoración inicial fue del 70.0% y el 29.8%, respectivamente. Aproximadamente el 30% de todos los sujetos habían recibido fototerapia previa y el 54% había recibido terapia sistémica convencional o con biofarmacéuticos previa para el tratamiento de la psoriasis, de los que un 37% había recibido terapia sistémica convencional previa y un 30% había recibido terapia con biofarmacéuticos previa. Aproximadamente un tercio de los sujetos no había recibido fototerapia previa ni terapia sistémica convencional o con biofarmacéuticos previa. Un total del 18% de los sujetos tenía antecedentes de artritis psoriásica.

Respuesta clínica en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave

La proporción de sujetos que obtuvo respuestas PASI-75 y una puntuación en la sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1), se presenta en la tabla 8.

Tabla 8: Respuesta clínica en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave en los Ensayos PSOR-1 y PSOR-2

	Ensayo PSOR-1		Ensayo PSOR-2	
	Placebo	OTEZLA 30 mg BID	Placebo	OTEZLA 30 mg BID ^d
N^a	N = 282	N = 562	N = 137	N = 274
PASI^b -75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
Blanqueada o casi blanqueada en sPGA^c, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)

^a N es la cantidad de sujetos asignados aleatoriamente y que recibieron tratamiento.

^b PASI = Índice de gravedad y zona de psoriasis.

^c sPGA = Evaluación global estática del médico.

^d BID = dos veces al día.

La mediana del tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI-75 entre los sujetos reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32 durante la Fase de retiro del tratamiento aleatorizado fue de 5.1 semanas.

Psoriasis en placas que involucra el área del cuero cabelludo

Un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo (PSOR-3 [NCT03123471]) se llevó a cabo en 303 sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave del cuero cabelludo. Los sujetos inscritos tuvieron una puntuación de evaluación global del médico del cuero cabelludo (ScPGA, del inglés *Scalp Physician Global Assessment*) ≥ 3 , involucramiento del área de superficie del cuero cabelludo (SSA, del inglés *Scalp Surface Area*) $\geq 20\%$, una respuesta inadecuada o intolerancia de al menos un tratamiento tópico para psoriasis en placas del cuero cabelludo y psoriasis en placas de moderada a grave (involucramiento SC de $\geq 10\%$, sPGA de ≥ 3 [enfermedad moderada o grave] y puntuación PASI ≥ 12).

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (n = 201) o placebo dos veces al día (n = 102) durante 16 semanas. El criterio de valoración fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta ScPGA en la semana 16 (definido como puntuación ScPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial en la semana 16). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos con respuesta de la escala de puntuación numérica (NRS, del inglés *Numeric Rating Scale*) de comezón en todo el cuerpo (definido como ≥ 4 puntos de reducción desde la valoración inicial) y la proporción de sujetos con respuesta NRS de comezón en el cuero cabelludo (definido como ≥ 4 puntos de reducción desde la valoración inicial).

Los sujetos tuvieron una media de edad de 46.9 años, el 61.7% eran hombres y el 75.6% eran de raza blanca. En la valoración inicial, el 76.9% de los sujetos tuvo psoriasis en placas moderada del cuero cabelludo (ScPGA de 3), el 23.1% tuvo psoriasis en placas del cuero cabelludo grave (ScPGA de 4), el 71.6% de los sujetos no había recibido tratamiento biofarmacéutico y el 58.8% había fallado con 1 o 2 tratamientos tópicos. En la valoración inicial, la media de la puntuación NRS de comezón en todo el cuerpo fue de 7.2 y la media de la puntuación NRS de comezón en el cuero cabelludo fue de 6.7, y las escalas oscilaron de 0 a 10. La media de involucramiento de SSA inicial fue del 60.6% y la media de involucramiento SC inicial fue del 19.8%.

La proporción de sujetos que lograron una respuesta ScPGA, una respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo y una respuesta NRS de comezón en el cuero cabelludo en la semana 16 se presentan en la tabla 9.

La figura 1 muestra la proporción de sujetos que lograron la respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo en cada visita, mientras que la figura 2 muestra la proporción de sujetos que lograron la respuesta NRS de comezón en el cuero cabelludo en cada visita.

Tabla 9: Resultados de la eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas en el cuero cabelludo en el Ensayo PSOR-3

	Ensayo PSOR-3		
	Placebo	OTEZLA 30 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento ^{a,b} (IC del 95% ^c)
Cantidad de sujetos asignados aleatoriamente	N = 102	N = 201	
Respuesta ScPGA ^d	13.7%	43.3%	29.6% (19.5%; 39.7%)
Cantidad de sujetos con puntuación NRS de comezón en todo el cuerpo inicial ≥ 4	N = 94	N = 185	
Respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo	22.5%	45.5%	23.0% (11.5%; 34.6%)
Cantidad de sujetos con puntuación NRS de comezón en el cuero cabelludo inicial ≥ 4	N = 90	N = 175	
Respuesta NRS de comezón en el cuero cabelludo	21.1%	47.1%	26.2% (13.9%; 38.5%)

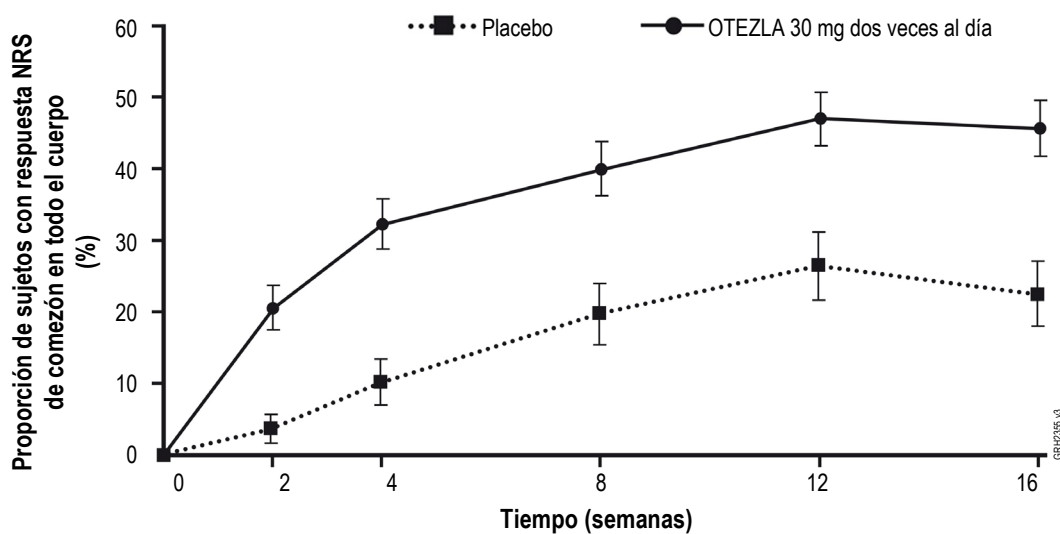
^a OTEZLA-Placebo.

^b La diferencia ajustada en las proporciones es el promedio ponderado de las diferencias en el tratamiento en las puntuaciones ScPGA iniciales con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel

^c IC = intervalo de confianza.

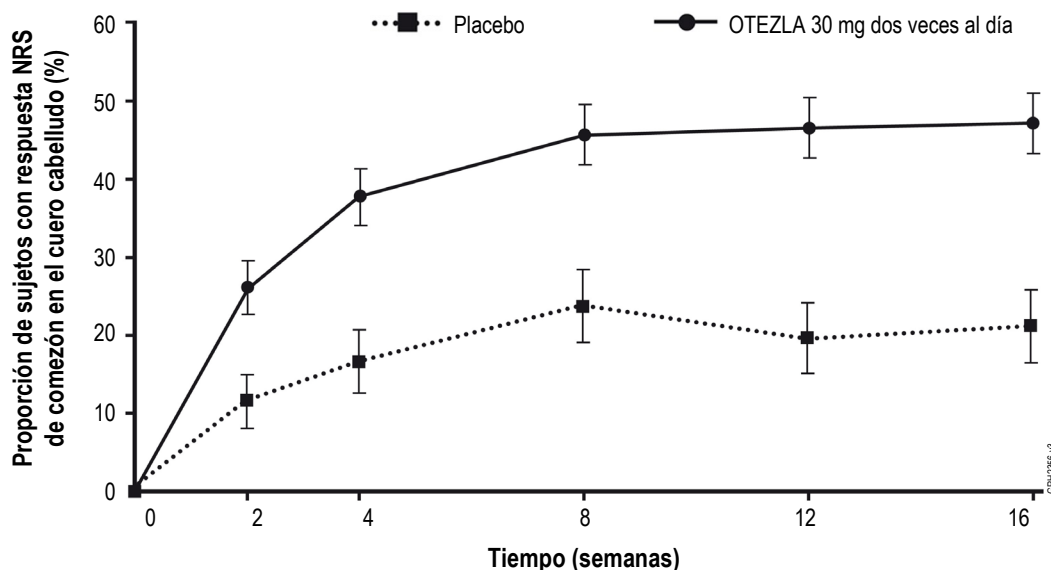
^d Puntuación ScPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial.

Figura 1: Proporción (\pm SE) de sujetos que logran la respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo a la semana 16



NRS = Escala de puntuación numérica; SE = error estándar

Figura 2: Proporción (\pm SE) de sujetos que logran la respuesta NRS de comezón en el cuero cabelludo a la semana 16



NRS = Escala de puntuación numérica; SE = error estándar

Psoriasis en placas que involucra el área genital

Un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo (PSOR-5 [NCT03777436]) se llevó a cabo en 289 sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave del área genital. Los sujetos tuvieron una puntuación de la Evaluación global estática del médico de los genitales (sPGA-G) de ≥ 3 (moderado o grave), una puntuación sPGA de ≥ 3 (moderado o grave) y tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes al tratamiento tópico para el tratamiento de la psoriasis en placas del área genital.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir apremilast 30 mg dos veces al día ($n = 143$) o placebo dos veces al día ($n = 146$) durante 16 semanas. En la semana 16, el grupo con placebo se cambió a recibir OTEZLA y el grupo con OTEZLA continuó tomando el medicamento hasta la semana 32. El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos que

lograron una respuesta sPGA-G modificada (definido como puntuación de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial) en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos que lograron una respuesta sPGA (definida como una puntuación de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial) en la semana 16 y la proporción de sujetos que lograron al menos una mejoría de 4 puntos en la puntuación del elemento de la Escala de puntuación numérica de comezón por psoriasis genital (GPI-NRS) de 11 puntos dentro de la Escala de síntomas de psoriasis genital (GPSS) en la semana 16, entre los sujetos con puntuación GPI-NRS inicial de ≥ 4 .

La edad de los sujetos osciló de 18 a 81 años, con una mediana de 44 años. La proporción de sujetos con una puntuación sPGA-G modificada de 3 (moderado) y 4 (grave) en la valoración inicial fueron del 86.9% y el 13.1%, respectivamente. La proporción de sujetos con una puntuación sPGA de 3 (moderado) y 4 (grave) en la valoración inicial fueron del 88.6% y el 11.1%, respectivamente. El involucramiento de la SC inicial fue $< 10\%$ para el 57.4% de los sujetos y $\geq 10\%$ para el 42.6% de los sujetos. La media de la puntuación GPI-NRS inicial fue de 6.5. De los sujetos inscritos, el 78.9% no recibió terapia sistémica convencional previa y el 84.4% no había recibido tratamiento biofarmacéutico.

La proporción de los sujetos que lograron la respuesta sPGA-G modificada, la respuesta sPGA y la respuesta GPI-NRS se presentan en la tabla 10.

Tabla 10: Resultados de la eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas en el área genital en el Ensayo PSOR-5

	Ensayo PSOR-5		
	Placebo	OTEZLA 30 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento ^{a,b} (IC del 95%) ^c
Cantidad de sujetos asignados aleatoriamente	N = 146	N = 143	
Respuesta sPGA-G modificada ^d	19.5%	39.6%	20.1% (9.2%; 30.9%)
Respuesta sPGA ^e	6.9%	22.2%	15.2% (6.9%; 23.6%)
Cantidad de sujetos con puntuación GPI-NRS inicial ≥ 4	N = 121	N = 122	
Respuesta GPI-NRS ^f	19.6%	47.3%	27.4% (15.4%; 39.3%)

^a OTEZLA-Placebo.

^b La diferencia ajustada en las proporciones es el promedio ponderado de las diferencias en el tratamiento en los estratos de SC inicial (SC $< 10\%$ o $\geq 10\%$) con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c IC = intervalo de confianza.

^d Puntuación sPGA-G modificada de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial. La escala sPGA-G se modificó de la escala de 6 puntos a 5 puntos, de 0 (blanqueada) a 4 (grave), para evaluar la gravedad de los 3 signos principales de psoriasis genital: eritema, descamación y elevación de la placa.

^e Puntuación sPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial.

^f Reducción de la puntuación GPI-NRS de ≥ 4 puntos desde la valoración inicial.

14.3 Psoriasis en placas pediátrica de moderada a grave

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego, controlado con placebo (PSOR-6 [NCT03701763]) se llevó a cabo en 245 sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad (incluido) con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o terapia sistémica. Los sujetos tuvieron una puntuación sPGA de ≥ 3 (enfermedad moderada o grave), involucramiento de la SC de $\geq 10\%$, y puntuación PASI de ≥ 12 , con psoriasis que fue controlada inadecuadamente con el tratamiento tópico inadecuado o fue inapropiada para este. A los sujetos se les permitió el uso de corticosteroides tópicos de baja potencia o débiles en la cara, las axilas y las ingles, y humectantes para la piel no medicinales para las lesiones corporales únicamente.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir OTEZLA (n = 163) o placebo (n = 82) durante 16 semanas. Los sujetos con un peso inicial de 20 kg a < 50 kg recibieron OTEZLA 20 mg dos veces al día o placebo dos veces al día, y los sujetos con un peso inicial \geq 50 kg recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. En la semana 16, el grupo con placebo se cambió a recibir OTEZLA (cuya dosis se basó en el peso inicial) y el grupo OTEZLA continuó tomando el medicamento (de acuerdo con su asignación de dosis original) hasta la semana 52. El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta sPGA (definida como puntuación de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial) en la semana 16. El criterio de valoración clave secundario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta PASI-75 (al menos una reducción del 75% en la puntuación PASI desde la valoración inicial) en la semana 16.

La edad de los sujetos inscritos osciló de 6 a 17 años, con una mediana de edad de 13 años; el 41.2% de los sujetos tenía de 6 a 11 años de edad y el 58.8% de los sujetos tenía de 12 a 17 años de edad. De los sujetos inscritos, el 52.2% eran mujeres. En cuanto a la raza, el 86.9% eran blancos, el 3.7% asiáticos, el 3.3% negros o afroamericanos, el 0.8% nativos estadounidenses o nativos de Alaska y en el 5.3% la raza no se informó o es desconocida. En cuanto al origen étnico, el 81.6% de los sujetos se identificó como no hispano o latino, el 13.1% se identificó como hispano o latino y el 5.3% no se informó o es desconocido. La media de involucramiento de la SC inicial fue del 31.5% (mediana del 26.0%), la puntuación media PASI inicial fue de 19.8 (mediana del 17.2), y las proporciones de sujetos con puntuación de sPGA de 3 (moderada) y 4 (grave) en la valoración inicial fueron del 75.5% y el 24.5%, respectivamente. De los sujetos inscritos, el 82.9% no recibió terapia sistémica convencional previa y el 94.3% no había recibido tratamiento con biofarmacéuticos.

Respuesta clínica en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave

La proporción de los sujetos que lograron la respuesta sPGA y la respuesta PASI-75 en la semana 16 se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Resultados de eficacia en la semana 16 en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad, con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave en el Ensayo PSOR-6

	Ensayo PSOR-6		
	Placebo	OTEZLA ^a	Diferencia del tratamiento ^{b,c} (IC del 95%) ^d
Cantidad de sujetos asignados aleatoriamente	N = 82	N = 163	
Respuesta sPGA ^e	10.8%	33.1%	22.3% (12.2%; 32.4%)
Respuesta PASI-75 ^f	16.0%	45.7%	29.7% (17.9%; 41.6%)

^a Los sujetos con un peso \geq 50 kg recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día y los sujetos con un peso de 20 kg a < 50 kg recibieron OTEZLA 20 mg dos veces al día.

^b OTEZLA-Placebo.

^c La diferencia ajustada en las proporciones es el promedio ponderado de las diferencias en el tratamiento en los estratos de edad inicial (de 6 a 11 años de edad o de 12 a 17 años de edad) con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^d IC = intervalo de confianza.

^e Puntuación sPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial.

^f Al menos el 75% de reducción en la puntuación PASI desde la valoración inicial.

14.4 Psoriasis en placas en adultos de leve a moderada

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo (PSOR-4 [NCT03721172]) se llevó a cabo en 595 sujetos adultos con psoriasis en placas de leve a moderada (involucramiento SC de 2-15%, puntuación sPGA de 2-3 [enfermedad leve o moderada] y puntuación PASI de 2-15). Los sujetos inscritos tenían una respuesta inadecuada o eran intolerantes al menos a un tratamiento tópico y no habían recibido tratamiento biofarmacéutico previo. A los sujetos se les permitió usar emolientes no medicinales para las lesiones en áreas del cuerpo que no fueran el cuero cabelludo y champús no medicinales para las lesiones en el cuero cabelludo.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (n = 297) o placebo dos veces al día (n = 298) durante 16 semanas. En la semana 16, el grupo con placebo se cambió a recibir OTEZLA y el grupo con OTEZLA continuó tomando el medicamento hasta la semana 32. El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta sPGA (definida como puntuación sPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial) en la semana 16. Era necesario que los sujetos con enfermedad leve (sPGA = 2 en la valoración inicial) alcanzaran la puntuación blanqueada (sPGA = 0) para lograr una respuesta sPGA. Otros criterios de valoración evaluados incluyen la proporción de sujetos con una respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo (definida como ≥ 4 puntos de reducción desde la valoración inicial) en la semana 16 entre los sujetos con NRS de comezón en todo el cuerpo ≥ 4 y la proporción de sujetos con una respuesta ScPGA (definida como puntuación ScPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial) en la semana 16 entre los sujetos con una puntuación ScPGA inicial ≥ 2 .

La edad de los sujetos osciló de 18 a 85 años, con una mediana de 50 años. La media de involucramiento de la SC inicial fue del 6.4%, la puntuación media PASI inicial fue de 6.5 y las proporciones de sujetos con puntuación de sPGA de 2 (leve) y 3 (moderada) en la valoración inicial fueron del 30.6% y el 69.4%, respectivamente.

Respuesta clínica en sujetos con psoriasis en placas de leve a moderada

La proporción de sujetos que lograron una respuesta sPGA, una respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo y una respuesta ScPGA en la semana 16 se presentan en la tabla 12.

Tabla 12: Resultados de la eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas de leve a moderada en el Ensayo PSOR-4

	Ensayo PSOR-4		
	Placebo	OTEZLA 30 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento ^{a,b} (IC del 95% ^c)
Cantidad de sujetos asignados aleatoriamente	N = 298	N = 297	
Respuesta sPGA ^d	4.1%	21.6%	17.5% (12.2%; 22.8%)
Cantidad de sujetos con puntuación NRS de comezón en todo el cuerpo inicial ≥ 4	N = 249	N = 253	
Respuesta NRS de comezón en todo el cuerpo ^e	18.6%	43.2%	24.7% (16.5%; 32.8%)
Cantidad de sujetos con puntuación ScPGA inicial ≥ 2	N = 199	N = 212	
Respuesta ScPGA ^f	16.6%	44.0%	27.4% (18.6%; 36.3%)

^a OTEZLA-Placebo.

^b La diferencia ajustada en las proporciones es el promedio ponderado de las diferencias en el tratamiento en las puntuaciones sPGA iniciales con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c IC = intervalo de confianza.

- ^d Puntuación sPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial.
- ^e Reducción de la puntuación NRS de comezón en todo el cuerpo de ≥ 4 puntos desde la valoración inicial.
- ^f Puntuación ScPGA de blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con una reducción de, al menos, 2 puntos desde la valoración inicial.

14.5 Úlceras bucales asociadas con la enfermedad de Behçet

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (BCT-002 [NCT02307513]) se inscribió un total de 207 sujetos adultos con BD con úlceras bucales activas. Los sujetos fueron tratados previamente con al menos un medicamento para la BD no biofarmacéutico y fueron candidatos para la terapia sistémica. Los sujetos cumplieron los criterios del Grupo de estudio internacional (ISG, del inglés *International Study Group*) para la BD. Los sujetos tenían al menos 2 úlceras bucales en el momento de la selección y al menos 2 úlceras bucales en el momento de la aleatorización y sin involucramiento activo de órganos principales en ese momento. No se permitió ningún tratamiento concomitante para la BD.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (n = 104) o placebo dos veces al día (n = 103) durante 12 semanas. Después de la semana 12, todos los sujetos recibieron tratamiento con OTEZLA 30 mg dos veces al día.

La eficacia se evaluó con base en la cantidad y el dolor de las úlceras bucales.

La edad de los sujetos osciló de 19 a 72 años, con una media de edad de 40 años. La duración media de la BD fue de 6.84 años. Todos los sujetos tenían antecedentes de úlceras bucales recurrentes que estaban activas en ese momento. Los sujetos tenían antecedentes de lesiones de la piel (98.6%), úlceras genitales (90.3%), manifestaciones musculoesqueléticas (72.5%), manifestaciones oculares (17.4%), del sistema nervioso central (9.7%), manifestaciones gastrointestinales (GI) (9.2%) e involucramiento vascular (1.4%). La media del recuento de úlceras bucales iniciales fue de 4.2 y de 3.9 en el grupo con OTEZLA y con placebo, respectivamente,

Medidas de las úlceras bucales

Las mejorías en las mediciones de las úlceras bucales en la semana 12 se presentan en la tabla 13.

Tabla 13: Respuesta clínica de úlceras bucales en la semana 12 en sujetos adultos con BD en el Ensayo BCT-002 (población ITT^a)

Criterio de valoración	Placebo N = 103	OTEZLA 30 mg dos veces al día N = 104	Diferencia del tratamiento ^b (IC del 95% ^c)
Cambio desde la valoración inicial del dolor de las úlceras bucales, medido mediante EVA ^c en la semana 12	-18.7	-42.7	-24.1 (-32.4; -15.7)
Proporción ^f de sujetos que lograron la respuesta completa de la úlcera bucal (ausencia de úlceras bucales) en la semana 12	22.3%	52.9%	30.6% ^g (18.1%; 43.1%)
Proporción ^f de sujetos que logran la resolución de las úlceras bucales (ausencia de úlceras bucales) en la semana 6, y que permanecen sin úlceras bucales por al menos 6 semanas adicionales durante la fase del tratamiento controlado con placebo de 12 semanas	4.9%	29.8%	25.1% ^g (15.5%; 34.6%)

Criterio de valoración	Placebo N = 103	OTEZLA 30 mg dos veces al día N = 104	Diferencia del tratamiento ^b (IC del 95% ^c)
Cantidad promedio diario ^{h,i} de úlceras bucales durante la fase del tratamiento controlado con placebo de 12 semanas	2.6	1.5	-1.1 (-1.6; -0.7)

^a ITT = intención de tratar.

^b OTEZLA-Placebo.

^c IC = intervalo de confianza.

^d La media de las variaciones desde la valoración inicial son las medias de mínimos cuadrados del modelo de efectos mixtos para medidas repetidas, ajustado por sexo, región y dolor inicial de úlceras bucales medido mediante la escala visual analógica.

^e EVA = escala visual analógica; 0 = sin dolor, 100 = peor dolor posible.

^f Los sujetos cuyos datos no están disponibles para determinar el estado de la respuesta se consideran sujetos que no responden.

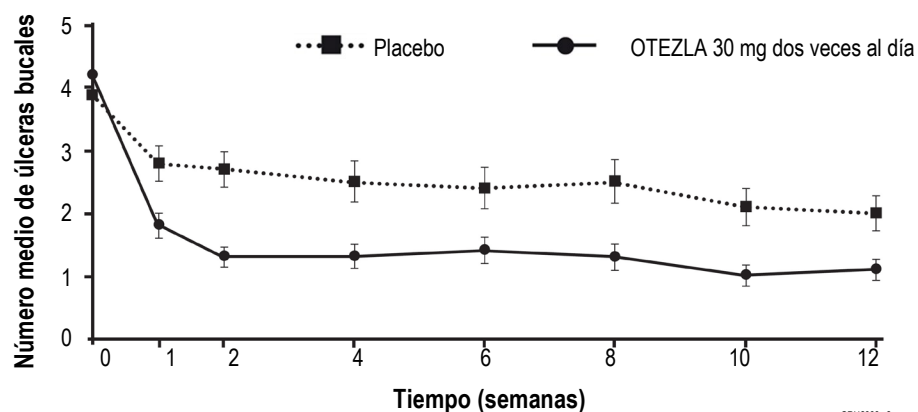
^g La diferencia ajustada en las proporciones es el promedio ponderado de las diferencias en el tratamiento en los 4 estratos de los factores de sexo y región combinados con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^h La media de los promedios diarios son las medias de mínimos cuadrados del análisis de covarianza, después de ajustar por sexo, región y cantidad inicial de úlceras bucales.

ⁱ Con base en el recuento de úlceras bucales medido en la valoración inicial y en las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12.

La figura 3 muestra la cantidad media de las úlceras bucales para cada grupo de tratamiento en cada visita, y la figura 4 muestra la media del dolor de la úlcera bucal en una escala visual analógica para cada grupo de tratamiento en cada visita.

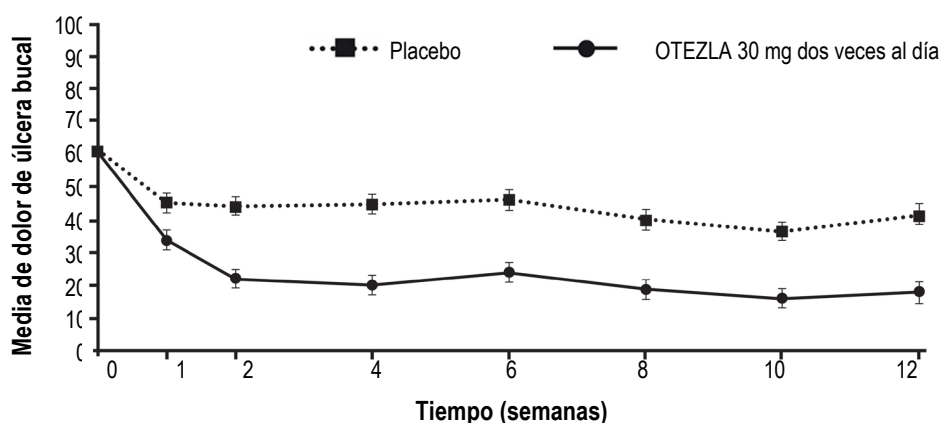
Figura 3: Media (± SE) del número de úlceras bucales por punto temporal hasta la semana 12 (población por ITT)



Semanas	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	103	98	97	93	91	86	83	82
OTEZLA 30 mg dos veces al día, n	104	101	101	101	98	94	94	97

ITT = intención de tratar; SE = error estándar

Figura 4: Media (\pm SE) de dolor de úlcera bucal en una escala visual analógica por punto temporal a la semana 12 (población ITT)



Semanas	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	101	95	96	91	90	85	82	81
OTEZLA 30 mg dos veces al día, n	102	95	97	99	97	92	93	95

ITT = intención de tratar; SE = error estándar.

El dolor de la úlcera bucal se evaluó en una escala visual analógica de 100 mm en la que 0 = sin dolor y 100 = el peor dolor posible. Las puntuaciones medias iniciales de dolor en la escala visual analógica fueron de 61.2 y de 60.8 en el grupo de tratamiento con OTEZLA 30 mg dos veces al día y en el grupo de tratamiento con placebo, respectivamente.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OTEZLA está disponible en tabletas recubiertas con película, con forma de rombo en las siguientes concentraciones de dosis: Tableta de color rosa de 10 mg con “APR” grabado en una cara y “10” en la otra cara; tableta de color marrón de 20 mg con “APR” grabado en una cara y “20” en la otra cara; tableta de color *beige* de 30 mg con “APR” grabado en una cara y “30” en la otra cara.

Las tabletas se suministran en las concentraciones y configuraciones del envase que se muestran en la tabla 14.

Tabla 14: Configuraciones del envase de OTEZLA

Configuración del envase	Concentración de la tableta	Número NDC
Configuraciones para la dosis de 30 mg BID		
Paquete para inicio del tratamiento de 28 días	Paquete de blíster de 55 tabletas que incluye tabletas para ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento: 4 tabletas (10 mg cada una), 4 tabletas (20 mg cada una) y 47 tabletas (30 mg cada una)	55513-369-55
Frasco con 60	30 mg	55513-137-60
Configuraciones para la dosis de 20 mg BID		
Paquete para inicio del tratamiento de 28 días	Paquete de blíster de 55 tabletas que incluye tabletas para ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento: 4 tabletas (10 mg cada una) y 51 tabletas (20 mg cada una)	55513-508-55
Frasco con 60	20 mg	55513-497-60

Almacenamiento y manipulación

Almacene las tabletas por debajo de 30 °C (86 °F).

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- *Instrucciones para la administración*
Instruya a los pacientes que ingieran OTEZLA únicamente como se prescribe [ver *Dosis y administración* (2.1 y 2.2)].
Informe a los pacientes que pueden tomar OTEZLA con o sin alimentos. Instruya a los pacientes que traguen las tabletas completas y que no las aplasten, dividan o mastiquen antes de tragarlas [ver *Dosis y administración* (2.3)].
- *Hipersensibilidad*
Informe a los pacientes que pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad después de la administración de OTEZLA. Instruya a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud si experimentan síntomas de reacción alérgica [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- *Diarrea, náuseas y vómitos*
Notifique a los pacientes de las posibles complicaciones de diarrea, náuseas o vómitos graves e instrúales que se comuniquen con su profesional de la salud si experimentan estas reacciones adversas, en particular si el paciente tiene 65 años de edad o más [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- *Depresión*
Informe a los pacientes que el tratamiento con OTEZLA está asociado con un incremento en la aparición de depresión. Aconseje a los pacientes, sus cuidadores y familiares sobre la necesidad de estar alertas respecto al surgimiento o empeoramiento de la depresión, los pensamientos suicidas u otras alteraciones del humor; si dichos cambios se presentan, deben comunicarse con su profesional de la salud [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- *Disminución de peso*
Informe a los pacientes que el tratamiento con OTEZLA está asociado con posible pérdida de peso. Instruya a los pacientes o a los cuidadores que controlen con regularidad el peso de los menores de edad; si se presenta pérdida de peso clínicamente importante o sin causa aparente, deben comunicarse con su profesional de la salud para que evalúe la pérdida de peso [ver *Advertencias y precauciones* (5.4)].
- *Embarazo*
Notifique a las pacientes embarazadas y a las pacientes en edad fértil del posible riesgo para el feto. Recomiende a los pacientes que informen al médico que les prescribe de la sospecha de embarazo o de embarazo conocido [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

AMGEN[®]

OTEZLA[®] (apremilast)

Fabricado por:

Amgen Inc.

Thousand Oaks, CA 91320-1799 EE. UU.

OTEZLA[®] es una marca registrada de Amgen Inc.

<https://pat.amgen.com/otezla>

© 2014-2021, 2023-2024 Amgen Inc. Todos los derechos reservados.

<número de parte> v7