FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apremilast Viatris 10 mg + 20 mg + 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Envase para el inicio del tratamiento)
Apremilast Viatris 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Apremilast Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de apremilast.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 59 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Apremilast Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de apremilast.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 118 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Apremilast Viatris 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de apremilast.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 177 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Apremilast Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película ovalado, biconvexo y de color rosa, de aproximadamente 8 mm de largo y 4 mm de ancho, con “10” grabado en una cara.

Apremilast Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película ovalado, biconvexo y de color marrón, de aproximadamente 10 mm de largo y 5 mm de ancho, con “20”grabado en una cara.

Apremilast Viatris 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película ovalado, biconvexo y de color beige, de aproximadamente 12 mm de largo y 6 mm de ancho, con “30” grabado en una cara.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Artritis psoriásica

Apremilast, solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME (ver sección 5.1).

Psoriasis

Apremilast está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Enfermedad de Behçet

Apremilast está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con úlceras bucales asociadas a la enfermedad de Behçet (EB) que son candidatos para recibir tratamiento sistémico.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con apremilast se debe iniciar por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis, de la artritis psoriásica o de la enfermedad de Behçet.

Posología

La dosis recomendada de apremilast es de 30 mg por vía oral dos veces al día, aproximadamente con 12 horas de diferencia entre tomas (por la mañana y por la noche), sin restricciones en cuanto a alimentos. Es necesario un programa inicial de escalado de dosis como se muestra en la tabla 1. Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado de la dosis.

Tabla 1. Programa de escalado de dosis

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 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

Si el paciente se olvida una dosis, se debe tomar la siguiente dosis lo antes posible. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada, sino que se tomará la siguiente dosis a su hora habitual.

Durante los ensayos pivotales se observó la máxima mejoría en las primeras 24 semanas de tratamiento para la artritis psoriásica y la psoriasis y en las primeras 12 semanas del tratamiento para la enfermedad de Behçet. Si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico después de este período de tiempo, se debe reconsiderar el tratamiento. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento de forma periódica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en esta población de pacientes (ver las secciones 4.8 y 5.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. La dosis de apremilast se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina (CLcr) menor de 30 ml por minuto, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Para el escalado inicial de la dosis en este grupo, se recomienda tomar únicamente las dosis de apremilast de la mañana del programa de la tabla 1 y saltarse las dosis de la noche (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de apremilast en niños con edades comprendidas entre los 0 a los 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Apremilast se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diarrea, náuseas y vómitos

Se han producido notificaciones post-comercialización de diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave asociados al uso de apremilast. La mayoría de los cuales tuvieron lugar en las primeras semanas de tratamiento. En algunos casos, los pacientes fueron hospitalizados. Los pacientes de 65 años o más pueden tener un mayor riesgo de complicaciones. Si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos de carácter grave, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con apremilast.

Trastornos psiquiátricos

Apremilast se asocia con un riesgo mayor de trastornos psiquiátricos como insomnio, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo y depresión. Se han observado casos de ideación y comportamiento suicida, incluido el suicidio, en pacientes con y sin antecedentes de depresión (ver sección 4.8). Los riesgos y beneficios de iniciar o continuar el tratamiento con apremilast deben evaluarse detenidamente si los pacientes notifican síntomas psiquiátricos anteriores o actuales o si se ha previsto el tratamiento concomitante con otros medicamentos que probablemente causen acontecimientos psiquiátricos. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o estado de ánimo, así como cualquier episodio de ideación suicida. Si los pacientes presentan síntomas psiquiátricos nuevos o los que ya presentaban se agravan, o si se identifica un episodio de ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento con apremilast.

Insuficiencia renal grave

La dosis de apremilast se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Pacientes con peso más bajo del normal

Se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa desconocida, el médico general debe evaluar a estos pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante con el inductor enzimático potente del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), rifampicina, produjo una reducción de la exposición sistémica de apremilast, lo que puede producir una pérdida de la eficacia de apremilast. Por lo tanto, no se recomienda usar inductores enzimáticos potentes del citocromo CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) junto con apremilast. La administración concomitante de apremilast con dosis múltiples de rifampicina produjo una disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de apremilast y de la concentración sérica máxima ($C_{máx}$) aproximadamente del 72 % y del 43 %, respectivamente. La exposición de apremilast se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) y puede dar lugar a una respuesta clínica reducida.

En los estudios clínicos se ha administrado apremilast de forma concomitante con tratamiento tópico (incluidos corticoesteroides, champú de alquitrán de hulla y preparados de ácido salicílico para el cuero cabelludo) y fototerapia UVB.

No hubo interacciones clínicamente significativas entre ketoconazol y apremilast. Se puede administrar apremilast de forma concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4 como ketoconazol.

No hubo interacciones farmacocinéticas entre apremilast y metotrexato en pacientes con artritis psoriásica. Se puede administrar apremilast de forma concomitante con metotrexato.

No hubo interacciones farmacocinéticas entre apremilast y los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato. Se puede administrar apremilast de forma concomitante con anticonceptivos orales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación

Se debe descartar el embarazo antes de poder iniciar el tratamiento. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo para prevenir el embarazo durante el tratamiento.

Embarazo

Los datos relativos al uso de apremilast en mujeres embarazadas son limitados.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Apremilast está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Los efectos de apremilast sobre el embarazo incluyeron pérdida embriofetal en ratones y monos, disminución del peso fetal y retraso en la osificación en ratones a dosis superiores a la dosis máxima humana actualmente recomendada. No se observaron dichos efectos cuando la exposición en los animales fue a dosis 1,3 veces la exposición clínica (ver sección 5.3).

Lactancia

Se ha detectado apremilast en la leche de ratones hembra en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Se desconoce si apremilast, o sus metabolitos, se excretan en la leche materna humana. No se puede descartar un riesgo para el lactante; por lo tanto, apremilast no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles en seres humanos. En los estudios con ratones no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos expuestos a niveles de 3 veces la exposición clínica ni de las hembras expuestas a niveles de 1 vez la exposición clínica. Para los datos de fertilidad de los estudios preclínicos, ver sección 5.3.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de apremilast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con apremilast en adultos con artritis psoriásica y psoriasis son trastornos gastrointestinales (GI) que incluyen diarrea (15,7 %) y náuseas (13,9 %). Las otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen infecciones del tracto respiratorio superior (8,4 %), cefalea (7,9 %) y cefalea tensional (7,2 %) y son, en su mayoría, de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia con apremilast en adultos con enfermedad de Behçet son diarrea (41,3 %), náuseas (19,2 %), cefalea (14,4 %), infección del tracto respiratorio superior (11,5 %), dolor abdominal superior (8,7 %), vómitos (8,7 %) y dolor de espalda (7,7 %) y son, en su mayoría, de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas gastrointestinales generalmente ocurrieron en las 2 primeras semanas de tratamiento y por lo general se resolvieron en un plazo de 4 semanas.

Se observan con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes adultos tratados con apremilast se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos (SOC por sus siglas en inglés, System Organ Class) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas al medicamento se determinaron basándose en los datos del programa de desarrollo clínico y en la experiencia poscomercialización de apremilast en pacientes adultos. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento son las notificadas en los grupos de apremilast de los cuatro estudios de fase III de artritis psoriásica (n = 1 945) o de los dos estudios de fase III de psoriasis (n = 1 184) y en el estudio de fase III en enfermedad de Behçet (n = 207). En la tabla 2 se representa la frecuencia más alta de los dos grupos de datos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en artritis psoriásica (APs), psoriasis (PSOR) y enfermedad de Behçet (EB)

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior[a]
	Frecuentes	Bronquitis
		Nasofaringitis*
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Apetito disminuido*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
		Depresión
	Poco frecuentes	Ideación y comportamiento suicida
		Ansiedad
		Alteraciones del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea*, [a]
	Frecuentes	Migraña*
		Cefalea tensional*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea*
		Náuseas*
	Frecuentes	Vómitos*
		Dispepsia
		Movimientos intestinales frecuentes
		Dolor abdominal alto*
		Enfermedad por reflujo gastroesofágico
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción
		Urticaria
	Frecuencia no conocida	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Disminución de peso

*Al menos una de estas reacciones adversas fue notificada como grave
[a] Frecuencia notificada como frecuente en artritis psoriásica y psoriasis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos psiquiátricos
En los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización, se registraron casos poco frecuentes de ideación y comportamiento suicida, mientras que los casos de suicidio consumado solo se notificaron en el ámbito poscomercialización. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier episodio de ideación suicida (ver sección 4.4).

Pérdida de peso
El peso de los pacientes se determinó de forma rutinaria en los estudios clínicos. La pérdida de peso media observada en los pacientes adultos con artritis psoriásica y psoriasis tratados hasta 52 semanas con apremilast fue de 1,99 kg. Se observó una pérdida de peso del 5 al 10 % en un total del 14,3 % de los pacientes tratados con apremilast, mientras que en el 5,7 % de los pacientes tratados con apremilast se observó una pérdida de peso mayor del 10 %. Ninguno de estos pacientes presentó consecuencias clínicas evidentes debido a la pérdida de peso. Un total del 0,1 % de los pacientes tratados con apremilast interrumpió el tratamiento debido a la reacción adversa de pérdida de peso. La media de la pérdida de peso observada en los pacientes adultos con enfermedad de Behçet tratados con apremilast durante 52 semanas fue de 0,52 kg. El 11,8 % de los pacientes que recibieron apremilast habían observado una pérdida de peso de entre el 5 y el 10 %, mientras que el 3,8 % de los pacientes que recibieron apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10 %. Ninguno de estos pacientes tuvo consecuencias clínicas evidentes por la pérdida de peso. Ninguno de los pacientes interrumpió el estudio debido a una reacción adversa de pérdida de peso.

Ver la advertencia adicional en la sección 4.4 para los pacientes con un peso inferior al normal al inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Según la experiencia poscomercialización, los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años pueden tener un mayor riesgo de complicaciones de diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se evaluó la seguridad de apremilast en los pacientes con artritis psoriásica, con psoriasis o con enfermedad de Behçet y con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal
En los estudios clínicos de artritis psoriásica, de psoriasis o de enfermedad de Behçet, el perfil de seguridad observado en los pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable al de los pacientes con función renal normal. No se evaluó la seguridad de apremilast en los pacientes con artritis psoriásica, con psoriasis o con enfermedad de Behçet y con insuficiencia renal moderada o grave en los estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.9. Sobredosis

Se estudió apremilast en sujetos sanos a una dosis máxima diaria total de 100 mg (administrada como 50 mg dos veces al día) durante 4,5 días y no se observaron indicios de toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos e instaurar el tratamiento sintomático adecuado. En caso de sobredosis, se recomienda un cuidado sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA32

Mecanismo de acción

Apremilast, una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. PDE4 es una fosfodiesterasa (PDE) específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF-α, IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la artritis psoriásica y en la psoriasis.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos en pacientes con artritis psoriásica, apremilast moduló de manera significativa, aunque sin inhibir por completo, los niveles de proteínas plasmáticas de IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, MMP-3 y TNF-α. Tras 40 semanas de tratamiento con apremilast, se observó una disminución en los niveles de proteínas plasmáticas de IL-17 e IL-23, y un aumento de IL-10. En los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, apremilast disminuyó el grosor epidérmico de la piel lesionada, la infiltración celular inflamatoria y la expresión de los genes proinflamatorios, incluidos aquellos que codifican para el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8. En los estudios clínicos en pacientes con la enfermedad de Behçet tratados con apremilast, se observó una asociación positiva significativa entre el cambio en el TNF-α plasmático y la eficacia clínica, medida por el número de úlceras bucales.

Apremilast administrado a dosis de hasta 50 mg dos veces al día no prolongó el intervalo QT en sujetos sanos.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis psoriásica
Se evaluaron la seguridad y la eficacia de apremilast en 3 estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3) de diseño similar en pacientes adultos con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAMEs de molécula pequeña o biológicos. Un total de 1 493 pacientes fueron aleatorizados y tratados con placebo, 20 mg de apremilast o 30 mg de apremilast, administrado por vía oral dos veces al día.

Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de artritis psoriásica desde al menos 6 meses. Asimismo, en el estudio PALACE 3 era necesario tener una lesión psoriásica en la piel valorable (por lo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

menos de 2 cm de diámetro). Apremilast se utilizó en monoterapia (34,8 %) o en combinación con dosis estables de FAMEs de molécula pequeña (65,2 %). Los pacientes recibieron apremilast en combinación con uno o más de los siguientes: metotrexato (MTX, ≤ 25 mg/semana, 54,5 %), sulfasalazina (SSZ, ≤ 2 g/día, 9,0 %) y leflunomida (LEF; ≤ 20 mg/día, 7,4 %). No estaba permitido el tratamiento concomitante con FAMEs biológicos, incluidos los bloqueadores de TNF. Se incluyeron en los 3 estudios pacientes con cada subtipo de artritis psoriásica, incluidas poliartritis simétrica (62,0 %), oligoartritis asimétrica (26,9 %), artritis en las articulaciones interfalángeas distales (IFD) (6,2 %), artritis mutilante (2,7 %) y espondilitis predominante (2,1 %). Se incluyó a pacientes con entesopatía preexistente (63 %) o dactilitis preexistente (42 %). El 76,4 % de los pacientes habían sido tratados previamente solo con FAMEs de molécula pequeña y el 22,4 % de los pacientes habían sido tratados previamente con FAMEs biológicos, lo que incluye el 7,8 % que no había respondido al tratamiento previo con un FAME biológico. La mediana de duración de la artritis psoriásica fue de 5 años.

Basándose en el diseño del estudio, los pacientes cuyos recuentos de articulaciones dolorosas e inflamadas no habían mejorado como mínimo en un 20 % fueron considerados no respondedores en la semana 16. Los pacientes tratados con placebo que fueron considerados no respondedores fueron reasignados aleatoriamente en una proporción 1:1, de forma enmascarada, a 20 mg o a 30 mg de apremilast dos veces al día. En la semana 24, todos los demás pacientes tratados con placebo pasaron a recibir tratamiento con 20 mg o con 30 mg de apremilast dos veces al día. Tras 52 semanas de tratamiento, los pacientes podían continuar recibiendo 20 mg o 30 mg de apremilast sin enmascaramiento en la parte de ampliación a largo plazo de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 durante un total de hasta 5 años (260 semanas) de tratamiento.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR20 en la semana 16 conforme a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés, American College of Rheumatology).

El tratamiento con apremilast produjo mejorías significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, como determinaron los criterios de respuesta ACR20, en comparación con el placebo, en la semana 16. La proporción de pacientes con ACR20/50/70 (respuestas en los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 y los datos agrupados de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3) con 30 mg de apremilast dos veces al día en la semana 16, se muestran en la tabla 3. Las respuestas ACR20/50/70 se mantenían en la semana 24.

Entre los pacientes que inicialmente fueron aleatorizados al tratamiento con 30 mg de apremilast dos veces al día, las tasas de respuesta ACR20/50/70 se mantuvieron hasta la semana 52 en los estudios agrupados PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 (figura 1).

Tabla 3. Proporción de pacientes con respuestas ACR en los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 y en los estudios agrupados en la semana 16

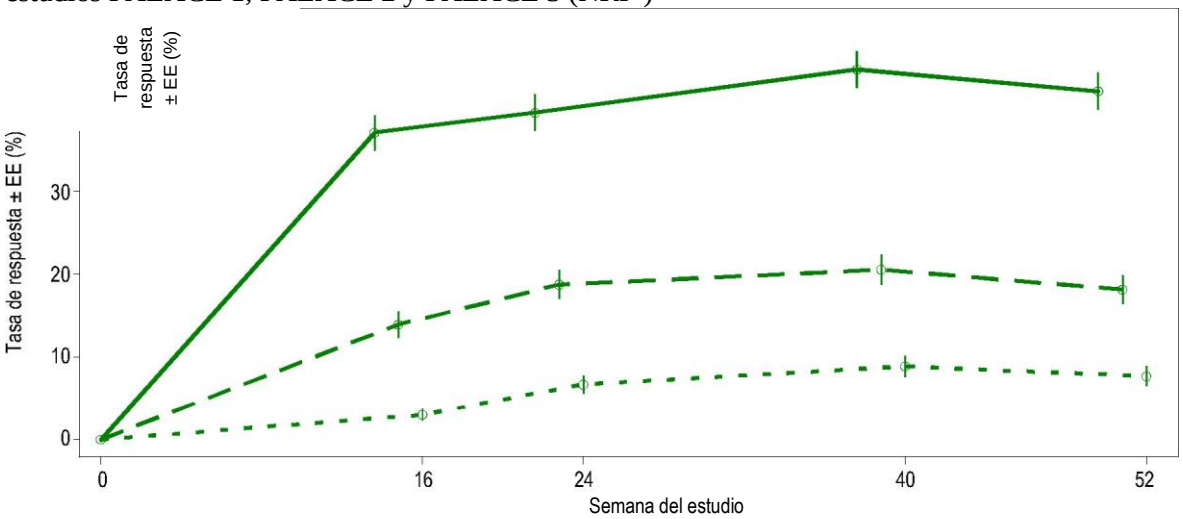
	PALACE 1		**PALACE 2**		**PALACE 3**		**AGRUPADOS**	
Nª	**Placebo ± FAMEs N = 168**	**Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 168**	**Placebo ± FAMEs N = 159**	**Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 162**	**Placebo ± FAMEs N = 169**	**Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 167**	**Placebo ± FAMEs N = 496**	**Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 497**
ACR20[a]								
Semana 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR50								
Semana 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR70								

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		AGRUPADOS	
Nª	Placebo ± FAMEs N = 168	Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 168	Placebo ± FAMEs N = 159	Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 162	Placebo ± FAMEs N = 169	Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 167	Placebo ± FAMEs N = 496	Apremilast 30 mg 2 veces al día ± FAMEs N = 497
Semana 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

*p ≤ 0,01 para apremilast frente a placebo.
**p ≤ 0,001 para apremilast frente a placebo.
[a] N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

Figura 1. Proporción de respondedores ACR 20/50/70 hasta la semana 52 en el análisis agrupado de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 (NRI*)



Variable	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)



*NRI (por sus siglas en inglés, Non-responder imputation): imputación de los no respondedores. Los sujetos que abandonaron antes del punto temporal y los sujetos que no tenían datos suficientes para una determinación definitiva del estado de la respuesta en el punto temporal se cuentan como no respondedores.

Entre los 497 pacientes inicialmente aleatorizados a 30 mg de apremilast dos veces al día, 375 (75 %) pacientes seguían con este tratamiento en la semana 52. En estos pacientes, las respuestas ACR20/50/70 en la semana 52 fueron del 57 %, 25 % y 11 %, respectivamente. Entre los 497 pacientes inicialmente aleatorizados a 30 mg de apremilast dos veces al día, 375 (75 %) pacientes entraron en los estudios de ampliación a largo plazo y, de estos, 221 pacientes (59 %) seguían con este tratamiento en la semana 260. Las respuestas ACR se mantuvieron en los estudios de ampliación sin enmascaramiento a largo plazo durante un periodo de hasta 5 años.

Las respuestas observadas en el grupo tratado con apremilast fueron similares entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron FAMEs de forma concomitante, incluido MTX. Los pacientes tratados previamente con FAMEs o con tratamientos biológicos que recibieron apremilast alcanzaron una mayor respuesta ACR20 en la semana 16, en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se observaron respuestas ACR similares en los pacientes con diferentes subtipos de artritis psoriásica, incluida la artritis en las articulaciones IFD. El número de pacientes con los subtipos artritis mutilante y espondilitis predominante era demasiado pequeño para permitir una evaluación significativa.

En los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 las mejorías en la escala de actividad de la enfermedad (DAS28 por sus siglas en inglés, Disease Activity Score) utilizando la proteína C reactiva (PCR) y en la proporción de pacientes que alcanzó los criterios de respuesta de la artritis psoriásica (PsARC por sus siglas en inglés, Psoriatic Arthritis response criteria) modificados fueron mayores en el grupo de apremilast, en comparación con placebo en la semana 16 (valor p nominal $p \leq 0,0004$, valor $p \leq 0,0017$, respectivamente). Estas mejorías se mantenían en la semana 24. Entre los pacientes que seguían con el tratamiento con apremilast al que fueron aleatorizados al comienzo del estudio, la puntuación DAS28 (PCR) y la respuesta en PsARC se mantuvieron hasta la semana 52.

Se observaron mejorías en las semanas 16 y 24 en los parámetros de la actividad periférica característica de la artritis psoriásica (p. ej., número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas/doloridas, dactilitis y entesitis) y en las manifestaciones cutáneas de psoriasis en los pacientes tratados con apremilast. Entre los pacientes que seguían con el tratamiento con apremilast al que fueron aleatorizados al comienzo del estudio, estas mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

Las respuestas clínicas se mantuvieron en los mismos parámetros de la actividad periférica y en las manifestaciones cutáneas de psoriasis en los estudios de ampliación sin enmascaramiento durante un periodo de hasta 5 años de tratamiento.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes tratados con apremilast demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física, como determinó el cambio con respecto a la situación basal en el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI por sus siglas en inglés, Health Assessment Questionnaire Disability Index), en comparación con placebo a las 16 semanas en los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 y en los estudios agrupados. La mejoría en las puntuaciones en HAQ-DI se mantuvo en la semana 24.

Entre los pacientes que fueron inicialmente aleatorizados al tratamiento con 30 mg de apremilast dos veces al día, el cambio con respecto a la situación basal en la puntuación en HAQ-DI en la semana 52 fue de –0,333 en el grupo de 30 mg de apremilast dos veces al día en un análisis agrupado de la fase abierta de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3.

En los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, como determinaron los cambios con respecto a la situación basal en las puntuaciones del dominio de función física del cuestionario de la salud abreviado versión 2 (SF-36v2) y en las puntuaciones de la evaluación funcional del tratamiento de las enfermedades crónicas - fatiga (FACIT-fatiga) en los pacientes tratados con apremilast en comparación con placebo en las semanas 16 y 24. Entre los pacientes que seguían con el tratamiento con apremilast al que fueron aleatorizados al comienzo del estudio, la mejoría en la función física y en FACIT-fatiga se mantuvo hasta la semana 52.

La mejoría en la función física evaluada mediante el cuestionario HAQ-DI y el dominio de función física del cuestionario SF-36v2 y las puntuaciones de FACIT-fatiga se mantuvieron en los estudios de ampliación sin enmascaramiento durante un periodo de hasta 5 años de tratamiento.

Psoriasis en adultos

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de apremilast en 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2) en los que participaron un total de 1 257 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que tenían un área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés, Body Surface Area) afectada ≥ 10 %, una puntuación en el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI por sus siglas en inglés, Psoriasis Area and Severity Index) de ≥ 12,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

una evaluación global estática del médico (sPGA por sus siglas en inglés, Static Physician Global Assessment) ≥ 3 (moderada o grave), y que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

El diseño de los estudios era similar hasta la semana 32. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a 30 mg de apremilast dos veces al día o a placebo durante 16 semanas (fase controlada con placebo) y desde la semana 16 hasta la 32 todos los pacientes recibieron 30 mg de apremilast dos veces al día (fase de mantenimiento). Durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado (semanas 32-52), los pacientes originalmente aleatorizados a apremilast que alcanzaron al menos una disminución del 75 % en la puntuación del PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) o una disminución del 50 % en la puntuación del PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) fueron reasignados aleatoriamente en la semana 32 a placebo o a 30 mg de apremilast dos veces al día. Los pacientes que fueron reasignados a placebo y que perdieron la respuesta PASI-75 (ESTEEM 1) o que perdieron el 50 % de la mejoría en el PASI en la semana 32 en comparación con la situación basal (ESTEEM 2) volvieron a recibir tratamiento con 30 mg de apremilast dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron la respuesta designada en el PASI en la semana 32, o que fueron inicialmente aleatorizados a placebo, siguieron con apremilast hasta la semana 52. Se permitió el uso de corticoesteroides tópicos de baja potencia en la cara, axilas e ingles, y el uso de champú de alquitrán de hulla y/o preparados de ácido salicílico para el cuero cabelludo durante los estudios. Además, en la semana 32, los sujetos que no alcanzaron una respuesta PASI-75 en ESTEEM 1 o una respuesta PASI-50 en ESTEEM 2 pudieron utilizar tratamientos tópicos para la psoriasis y/o fototerapia, además del tratamiento con 30 mg de apremilast dos veces al día.

Tras 52 semanas de tratamiento, los pacientes podían continuar recibiendo 30 mg de apremilast sin enmascaramiento en la parte de ampliación a largo plazo de los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2 durante un total de hasta 5 años (260 semanas) de tratamiento.

En ambos estudios, la variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI-75 en la semana 16. La principal variable secundaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación en la sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1) en la semana 16.

La puntuación media en el PASI basal fue de 19,07 (mediana 16,80) y la proporción de pacientes con una puntuación en la sPGA basal de 3 (moderada) y 4 (grave) fue del 70,0 % y del 29,8 %, respectivamente, con una afectación media del BSA basal del 25,19 % (mediana 21,0 %).
Aproximadamente el 30 % de todos los pacientes habían recibido fototerapia previa y el 54 % había recibido tratamiento sistémico convencional y/o biológico previo para el tratamiento de la psoriasis (incluidos los que no respondieron al tratamiento), de los que un 37 % había recibido tratamiento sistémico convencional previo y un 30 % tratamiento biológico previo. Aproximadamente un tercio de los pacientes no había recibido fototerapia previa ni tratamiento sistémico convencional o biológico previo. Un total del 18 % de los pacientes tenía historia de artritis psoriásica.

La proporción de pacientes que alcanzó respuestas PASI-50, PASI-75 y PASI-90, y una puntuación en la sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1), se presenta en la tabla 4. El tratamiento con apremilast produjo una mejoría significativa de la psoriasis en placas de moderada a grave, como demostró la proporción de pacientes con respuesta PASI-75 en la semana 16, en comparación con placebo. La mejoría clínica determinada por las respuestas en sPGA, PASI-50 y PASI-90 se demostró también en la semana 16. Además, se demostró el beneficio del tratamiento con apremilast en múltiples manifestaciones de la psoriasis, incluyendo prurito, enfermedad ungueal, afectación del cuero cabelludo y medidas de calidad de vida.

Tabla 4. Respuesta clínica en la semana 16 en los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2 (FAS[a] LOCF[b])

	ESTEEM 1		**ESTEEM 2**	
	Placebo	**Apremilast 30 mg 2 veces al día***	**Placebo**	**Apremilast 30 mg 2 veces al día***
N	282	562	137	274
PASI[c]-75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	**Apremilast 30 mg 2 veces al día***	**Placebo**	**Apremilast 30 mg 2 veces al día***
Blanqueada o casi blanqueada en sPGA[d], n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI-50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI-90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Cambio en el BSA[e] (%) media ± Desviación Estándar (DE)	–6,9 ±38,95	–47,8 ±38,48	–6,1 ±47,57	–48,4 ±40,78
Cambio en el prurito en EVA[f] (mm), media ± DE	–7,3 ±27,08	–31,5 ±32,43	–12,2 ±30,94	–33,5 ±35,46
Cambio en el DLQI[g], media ± DE	–2,1 ±5,69	–6,6 ±6,66	–2,8 ±7,22	–6,7 ±6,95
Cambio en el SF-36 MCS[h], media ± DE	–1,02 ±9,161	2,39 ±9,504	0,00 ±10,498	2,58 ±10,129

* $p < 0,0001$ para apremilast frente a placebo, excepto en ESTEEM 2 PASI-90 y cambio en el SF-36 MCS donde $p = 0,0042$ y $p = 0,0078$, respectivamente.
[a] FAS (Full Analysis Set) = Conjunto de análisis completo
[b] LOCF (Last Observation Carried Forward)= Última observación disponible
[c] PASI = Índice de gravedad y área de la psoriasis
[d] sPGA = Evaluación global estática del médico
[e] BSA = Área de superficie corporal
[f] EVA = Escala visual analógica; 0 = nada, 100 = mucho
[g] DLQI (Dermatology Life Quality Index) = Índice de calidad de vida en dermatología; 0 = no impacto, 30 = máximo impacto
[h] SF-36 MCS = Cuestionario de salud abreviado de 36 ítems para el estudio de los resultados médicos, resumen del componente mental

El beneficio clínico de apremilast se demostró en múltiples subgrupos definidos por las características demográficas basales y las características clínicas basales de la enfermedad (incluidos la duración de la enfermedad psoriásica y los pacientes con historia de artritis psoriásica). También se demostró el beneficio clínico de apremilast al margen del uso previo de medicamentos para la psoriasis y de la respuesta a los tratamientos previos para la psoriasis. Se observaron tasas de respuesta similares en todos los intervalos de peso.

La respuesta a apremilast fue rápida, con mejorías significativamente mayores en los signos y síntomas de la psoriasis, incluido el PASI, malestar/dolor en la piel y prurito, en comparación con placebo en la semana 2. En general, se alcanzaron las respuestas en el PASI en la semana 16 y se mantuvieron hasta la semana 32.

En ambos estudios, la mejoría porcentual media en el PASI con respecto al basal permaneció estable durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado para los pacientes reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 (tabla 5).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 5. Persistencia del efecto entre los sujetos aleatorizados a 30 mg de apremilast dos veces al día en la semana 0 y reasignados aleatoriamente a 30 mg de apremilast dos veces al día en la semana 32 hasta la semana 52

	Punto temporal	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacientes que alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 32	Pacientes que alcanzaron una respuesta PASI-50 en la semana 32
Cambio porcentual en el PASI con respecto al basal, media (%) ± DE[a]	Semana 16	–77,7 ± 20,30	–69,7 ± 24,23
	Semana 32	–88 ± 8,30	–76,7 ± 13,42
	Semana 52	–80,5 ± 12,60	–74,4 ± 18,91
Cambio en el DLQI con respecto al basal, media ± DE[a]	Semana 16	–8,3 ± 6,26	–7,8 ± 6,41
	Semana 32	–8,9 ± 6,68	–7,7 ± 5,92
	Semana 52	–7,8 ± 5,75	–7,5 ± 6,27
Proporción de sujetos con psoriasis del cuero cabelludo y PGA de 0 o 1, n/N (%)[b]	Semana 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Semana 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Semana 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

[a] Incluye a los sujetos reasignados aleatoriamente a 30 mg de apremilast dos veces al día en la semana 32 con un valor basal y posbasal en la semana de evaluación del estudio.
[b] N se basa en el número de sujetos con psoriasis basal en el cuero cabelludo moderada o superior que fueron reasignados aleatoriamente a 30 mg de apremilast dos veces al día en la semana 32. Los sujetos sin datos contaron como no respondedores.

En el estudio ESTEEM 1, aproximadamente el 61 % de los pacientes reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 tenían una respuesta PASI-75 en la semana 52. De los pacientes con al menos una respuesta PASI-75 que fueron reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32 durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado, el 11,7 % mantenía una respuesta PASI-75 en la semana 52. La mediana de tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI-75 entre los pacientes reasignados aleatoriamente a placebo fue de 5,1 semanas.

En el estudio ESTEEM 2, aproximadamente el 80,3 % de los pacientes reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 tenían una respuesta PASI-50 en la semana 52. De los pacientes con al menos una respuesta PASI-50 que fueron reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32, el 24,2 % mantenía una respuesta PASI-50 en la semana 52. La mediana de tiempo hasta la pérdida del 50 % de la mejoría en PASI de la semana 32 fue de 12,4 semanas.

Después de la retirada aleatorizada del tratamiento en la semana 32, aproximadamente el 70 % de los pacientes del estudio ESTEEM 1 y el 65,6 % de los pacientes del estudio ESTEEM 2 volvieron a alcanzar una respuesta PASI-75 (ESTEEM 1) o una respuesta PASI-50 (ESTEEM 2) después de reiniciar el tratamiento con apremilast. Debido al diseño del estudio, la duración del retratamiento fue variable, y osciló desde 2,6 hasta 22,1 semanas.

En el estudio ESTEEM 1, los pacientes aleatorizados a apremilast al comienzo del estudio que no alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 32 pudieron utilizar tratamientos tópicos y/o fototerapia UVB concomitantemente entre las semanas 32 y 52. De estos pacientes, el 12 % alcanzó una respuesta PASI-75 en la semana 52 con apremilast más un tratamiento tópico y/o fototerapia.

En los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, se observaron mejorías significativas (reducciones) en la psoriasis ungueal, como determinó el cambio porcentual medio en el índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI por sus siglas en inglés, Nail Psoriasis Severity Index) con respecto al basal en los

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes tratados con apremilast, en comparación con los tratados con placebo en la semana 16 ($p < 0,0001$ y $p = 0,0052$, respectivamente). En la semana 32 se observaron mejorías adicionales en la psoriasis ungueal en los pacientes tratados continuamente con apremilast.

En los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, se observaron mejorías significativas en la psoriasis del cuero cabelludo de intensidad al menos moderada (≥ 3), como determinó la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta de blanqueada (0) o mínima (1) en la evaluación global del médico de la psoriasis del cuero cabelludo (ScPGA por sus siglas en inglés, Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment) en la semana 16, en los pacientes tratados con apremilast en comparación con los tratados con placebo ($p < 0,0001$ en ambos estudios). Las mejorías, en general, se mantuvieron en los sujetos que fueron reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 hasta la semana 52 (tabla 5).

En los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2 se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida, como determinaron el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) y el SF-36v2MCS, en los pacientes tratados con apremilast en comparación con los tratados con placebo (tabla 4). Las mejorías en el DLQI se mantuvieron hasta la semana 52 en los sujetos reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 (tabla 5). Además, en el estudio ESTEEM 1 se alcanzó una mejoría significativa en el cuestionario de limitaciones laborales (WLQ-25 por sus siglas en inglés, Work Limitations Questionnaire) en los pacientes tratados con apremilast, en comparación con los tratados con placebo.

Entre los 832 pacientes aleatorizados inicialmente a 30 mg de apremilast dos veces al día, 443 pacientes (53 %) entraron en los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2 de ampliación sin enmascaramiento y, de estos, 115 pacientes (26 %) seguían en tratamiento en la semana 260. Para los pacientes que continuaban recibiendo apremilast en la parte de ampliación sin enmascaramiento de los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, las mejorías se mantuvieron, por lo general, en la puntuación PASI, las mediciones del área de superficie corporal afectada, el picor, las uñas y la calidad de vida durante un periodo de hasta 5 años.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de 30 mg de apremilast dos veces al día en los pacientes con artritis psoriásica y psoriasis durante un total de hasta 5 años de tratamiento. La experiencia a largo plazo en los estudios de ampliación sin enmascaramiento con apremilast fue, por lo general, comparable a la de los estudios de 52 semanas.

Enfermedad de Behçet

La seguridad y eficacia de apremilast se evaluaron en un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (RELIEF) en pacientes adultos con enfermedad de Behçet activa con úlceras bucales. Los pacientes fueron tratados previamente con al menos un medicamento no biológico para las úlceras bucales de la enfermedad de Behçet y fueron candidatos para la terapia sistémica. No se permitió ningún tratamiento concomitante para la enfermedad de Behçet. La población del estudio cumplió con los criterios del Grupo de Estudio Internacional (ISG) para la enfermedad de Behçet, con antecedentes de lesiones de la piel (98,6 %), úlceras genitales (90,3 %), manifestación musculoesquelética (72,5 %), ocular (17,4 %), del sistema nervioso central (9,7 %) o gastrointestinal (9,2 %), epididimitis (2,4 %) y afectación vascular (1,4 %). Se excluyó a pacientes con enfermedad de Behçet grave, definida como aquella con afectación activa grave de los órganos (p. ej., meningoencefalitis o aneurisma de la arteria pulmonar).

Un total de 207 pacientes con enfermedad de Behçet fueron aleatorizados 1:1 para recibir apremilast 30 mg dos veces al día ($n = 104$) o placebo ($n = 103$) durante 12 semanas (fase controlada con placebo) y de las semanas 12 a 64, todos los pacientes recibieron apremilast 30 mg dos veces al día (fase de tratamiento activo). La edad de los pacientes osciló de 19 a 72 años, con una media de 40 años. La duración media de la enfermedad de Behçet fue de 6,84 años. Todos los pacientes tenían antecedentes de úlceras bucales recurrentes, con al menos 2 úlceras bucales en la selección y en la aleatorización: la media de los recuentos iniciales de úlceras bucales fue de 4,2 y 3,9 en los grupos de apremilast y placebo, respectivamente.

La variable principal fue el área bajo la curva (AUC) para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12. Las variables secundarias incluyeron otras mediciones de las úlceras bucales: la escala analógica visual (EVA) del dolor de la úlcera bucal, la proporción de pacientes sin úlceras bucales (respuesta completa), el tiempo hasta el inicio de la resolución de la úlcera bucal y la proporción de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes que logran la resolución de las úlceras bucales en la semana 6 y que permanecen sin ninguna en cada visita durante al menos 6 semanas adicionales en la fase de tratamiento controlado con placebo de 12 semanas. Otras variables incluyeron la puntuación de actividad del síndrome de Behçet (BSAS), el formulario de actividad actual de la enfermedad de Behçet (BDCAF), incluyendo la puntuación del índice de actividad actual de la enfermedad de Behçet (BDCAI), la percepción del paciente de la actividad de la enfermedad, la percepción general del médico de la actividad de la enfermedad y el cuestionario de calidad de vida de la enfermedad de Behçet (CdV EB).

Medida de úlceras bucales

Apremilast 30 mg dos veces al día se tradujo en una mejora significativa de las úlceras bucales, como lo demostró la AUC para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12 ($p < 0,0001$), en comparación con el placebo.
En la semana 12 se observaron mejoras significativas en otras medidas de úlceras bucales.

Tabla 6. Respuesta clínica de úlceras bucales en la semana 12 en RELIEF (población ITT)

Variable[a]	**Placebo N = 103**	**Apremilast 30 mg 2 v/d N = 104**
AUC[b] para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12 (IM)	Media de los MC 222,14	Media de los MC 129,54
Cambio desde el inicio en el dolor de úlceras bucales, medida mediante EVA[c] en la semana 12 (MMRM)	Media de los MC -18,7	Media de los MC -42,7
Proporción de sujetos que logran la resolución de úlceras bucales (sin úlceras bucales) en la semana 6, y que permanezcan sin úlceras bucales en cada visita durante al menos 6 semanas adicionales en la fase de tratamiento controlado con placebo de 12 semanas.	4,9 %	29,8 %
Mediana del tiempo (semanas) para la resolución de la úlcera bucal durante la fase de tratamiento controlado con placebo	8,1 semanas	2,1 semanas
Proporción de pacientes con respuesta completa a la úlcera bucal en la semana 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Proporción de pacientes con respuesta parcial a la úlcera bucal[d] en la semana 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

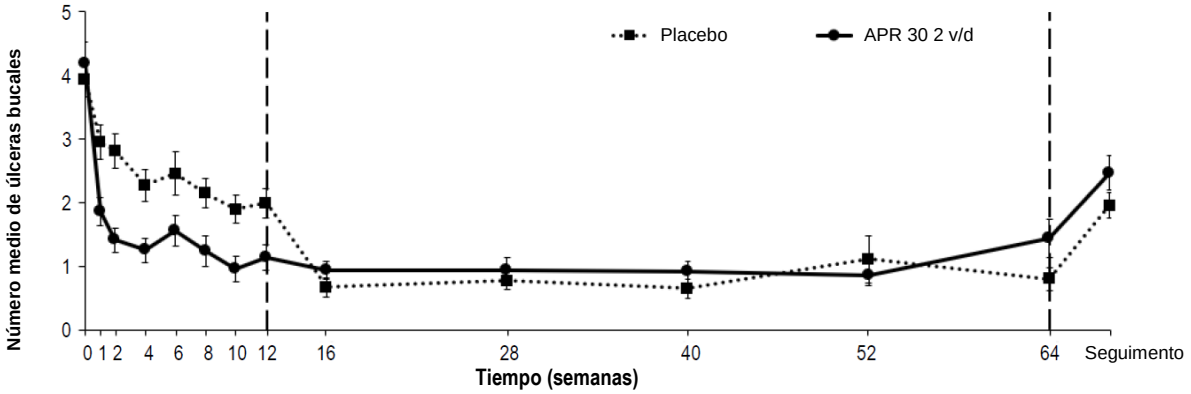
ITT = intención de tratar; MC = mínimos cuadrados; IM = imputación múltiple; MMRM = modelo de efectos mixtos para medidas repetidas; NRI = imputación de falta de respuesta; 2 v/d = dos veces al día.
[a] El valor de $p < 0,0001$ para todos apremilast frente a placebo
[b] AUC = área bajo la curva.
[c] EVA = escala visual analógica; 0 = sin dolor, 100 = peor dolor posible.
[d] Respuesta parcial a la úlcera bucal = número de úlceras bucales reducidas en ≥ 50 % tras el inicio (análisis exploratorio); valor p nominal - < 0,0001

De los 104 pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día, 75 pacientes (aproximadamente el 72 %) se mantuvieron en este tratamiento en la semana 64. En el grupo de tratamiento con apremilast 30 mg dos veces al día, se observó una reducción significativa en el número medio de úlceras bucales y el dolor de las úlceras bucales en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en cada visita, ya desde la semana 1 y hasta la semana 12, en el número de úlceras bucales ($p \leq 0,0015$) y en el dolor de las úlceras bucales ($p \leq 0,0035$). Entre los pacientes que fueron tratados de manera continua con apremilast y permanecieron en el estudio, las mejoras en las úlceras bucales y la reducción del dolor de las úlceras bucales se mantuvieron hasta la semana 64 (figuras 2 y 3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Entre los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, las proporciones de pacientes con una respuesta completa y respuesta parcial de úlceras bucales se mantuvieron hasta la semana 64 (53,3 % y 76,0 % respectivamente).

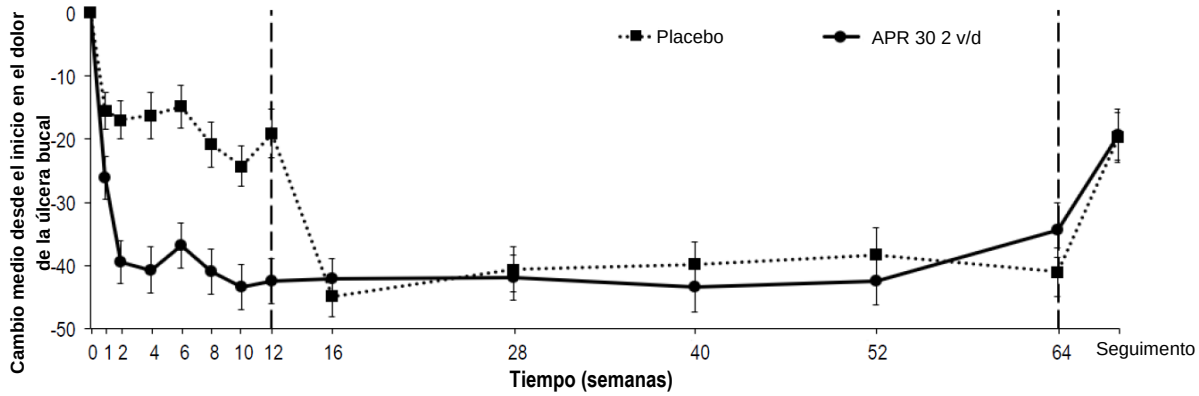
Figura 2. Media del número de úlceras bucales por punto temporal hasta la semana 64 (población por ITT; DAO)



Semanas	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seguimiento
Placebo, n (Media)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 2 v/d n (Media)	104 (4.2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT = intención de tratar; DAO = datos observados.
APR 30 2 v/d = apremilast 30 mg dos veces al día.
Nota: Placebo o APR 30 mg 2 v/d indica el grupo de tratamiento al que los pacientes fueron aleatorizados. Los pacientes del grupo de tratamiento con placebo cambiaron a APR 30 2 v/d en la semana 12.
El punto temporal en el seguimiento fue 4 semanas después de que los pacientes completaran la semana 64 o 4 semanas después de que los pacientes interrumpieran el tratamiento antes de la semana 64.

Figura 3. Cambio medio desde el inicio en el dolor de la úlcera bucal en una escala visual analógica por punto temporal hasta la semana 64 (población ITT; DAO)



Semanas	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seguimiento
Placebo, n (Media)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
APR 30 2 v/d n (Media)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	92 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	85 (-43,5)	79 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

APR 30 2 v/d = apremilast dos veces al día; ITT = intención de tratar; DAO = datos observados
Nota: Placebo o APR 30 mg 2 v/d indica el grupo de tratamiento al que los pacientes fueron aleatorizados. Los pacientes del grupo de tratamiento con placebo cambiaron a APR 30 2 v/d en la semana 12.
El punto temporal en el seguimiento fue 4 semanas después de que los pacientes completaran la semana 64 o 4 semanas después de que los pacientes interrumpieran el tratamiento antes de la semana 64.

Mejoras en la actividad general de la enfermedad de Behçet

Apremilast 30 mg dos veces al día, en comparación con placebo, se tradujo en una reducción significativa de la actividad general de la enfermedad, como lo puso de manifiesto el cambio medio con respecto al inicio en la semana 12 en el BSAS ($p < 0,0001$) y el BDCAF (BDCAI, la Percepción de la Actividad de la Enfermedad por parte del Paciente y la Percepción General de la Actividad de la Enfermedad por parte del Médico; valores $p \leq 0,0335$ para los tres componentes).

Entre los pacientes originalmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, las mejoras (cambio medio desde el inicio) tanto en el BSAS como en el BDCAF se mantuvieron en la semana 64.

Mejoras en la calidad de vida

Apremilast 30 mg dos veces al día, en comparación con placebo, se tradujo en una mejora significativamente mayor de la calidad de vida (CdV) en la semana 12, como lo pone de manifiesto el cuestionario de CdV ($p = 0,0003$).

Entre los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, la mejora de la CdV en la enfermedad de Behçet se mantuvo en la semana 64.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Apremilast se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 73 % aproximadamente y concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) que se alcanzan en una mediana de tiempo ($t_{máx}$) de 2,5 horas aproximadamente. La farmacocinética de apremilast es lineal, con un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica en el intervalo de dosis de 10 a 100 mg al día. La acumulación es mínima cuando apremilast se administra una vez al día y aproximadamente del 53 % en sujetos sanos y del 68 % en pacientes con psoriasis cuando se administra dos veces al día. La administración con alimentos no altera la biodisponibilidad, por lo tanto, apremilast se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

La unión de apremilast a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 68 %. El volumen de distribución (Vd) aparente medio es de 87 l, lo que indica distribución extravascular.

Biotransformación

Apremilast se metaboliza extensamente por las vías mediadas por CYP y no mediadas por CYP, incluidas las vías de oxidación, hidrólisis y conjugación, lo que sugiere que no es probable que la inhibición de una única vía de aclaramiento cause una interacción medicamentosa destacable. El metabolismo oxidativo de apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con alguna contribución menor de CYP1A2 y CYP2A6. Apremilast es el principal componente circulante tras la administración oral. Apremilast se somete a un metabolismo extenso y solo el 3 % y el 7 % del compuesto original administrado se recuperan en orina y en heces, respectivamente. El principal metabolito inactivo circulante es el conjugado glucurónido de apremilast O-desmetilado (M12). Debido a que apremilast es un sustrato de CYP3A4, la exposición de apremilast disminuye cuando se administra concomitantemente con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4.

In vitro, apremilast no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración concomitante de apremilast con sustratos de las enzimas de CYP afecte al aclaramiento y a la exposición de los principios activos que se metabolizan por las enzimas de CYP.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

In vitro, apremilast es un sustrato y un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) (CI_{50} > 50 µM); sin embargo, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes mediadas por la P-gp.

In vitro, apremilast tiene escaso o ningún efecto inhibidor (CI_{50} > 10 µM) en el transportador de aniones orgánicos (OAT por sus siglas en inglés, Organic Anion Transporter) 1 y OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés, Organic Cation Transporter) 2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3, o en la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés, Breast Cancer Resistance Protein), y no es un sustrato de estos transportadores. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando apremilast se administre concomitantemente con medicamentos que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Eliminación

El aclaramiento plasmático medio de apremilast es de unos 10 l/h en sujetos sanos, con una semivida de eliminación terminal de 9 horas aproximadamente. Tras la administración oral de apremilast con radio marcaje, 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.

Pacientes de edad avanzada

Se estudió apremilast en sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada. La exposición en los sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años) es alrededor de un 13 % mayor en el AUC y alrededor de un 6 % mayor en la $C_{máx}$ para apremilast que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años). Los datos farmacocinéticos son limitados en sujetos mayores de 75 años en los ensayos clínicos. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No hay una diferencia significativa en la farmacocinética de apremilast entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los sujetos sanos con las mismas características (N = 8 de cada). Los resultados respaldan que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de apremilast debería reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (Filtración glomerular estimada (Fge) menor de 30 ml/min/1,73 m^2 o CLcr < 30 ml/min). En 8 pacientes adultos con insuficiencia renal grave que recibieron una dosis de 30 mg de apremilast, el AUC y la $C_{máx}$ de apremilast aumentaron en aproximadamente un 89 % y un 42 %, respectivamente.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de apremilast y la de su principal metabolito M12 no se ven afectadas por la insuficiencia hepática moderada o grave. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas. No hay indicios de potencial inmunotóxico, de irritación dérmica o fototóxico.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En un estudio de fertilidad con ratones macho, la administración oral de apremilast a dosis de 1, 10, 25 y 50 mg/kg/día no produjo efectos en la fertilidad de los machos; la dosis sin efecto adverso observado (NOAEL por sus siglas en inglés, No Observed Adverse Effect Level) para la fertilidad de los machos fue mayor de 50 mg/kg/día (3 veces la exposición clínica).

En un estudio combinado de toxicidad en el desarrollo embriofetal y de fertilidad en ratones hembra con dosis orales de 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día se observaron una prolongación de los ciclos estrales y un mayor tiempo hasta el apareamiento con las dosis de 20 mg/kg/día y superiores. A pesar de esto, todos los ratones se aparearon y las tasas de gestación no se vieron afectadas. El nivel sin efecto observado (NOEL por sus siglas en inglés, No Observed Effect Level) para la fertilidad de las hembras fue de 10 mg/kg/día (1,0 vez la exposición clínica).

Desarrollo embriofetal

En un estudio combinado de toxicidad en el desarrollo embriofetal y de fertilidad en ratones hembra con dosis orales de 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día, los pesos absolutos y/o relativos de los corazones de las madres aumentaron con las dosis de 20, 40 y 80 mg/kg/día. Se observaron un aumento del número de resorciones tempranas y una disminución del número de tarsos osificados con las dosis de 20, 40 y 80 mg/kg/día. Se observó una reducción de los pesos fetales y una osificación retardada del hueso supraoccipital del cráneo con las dosis de 40 y 80 mg/kg/día. En los ratones, el NOEL en el desarrollo y en la madre fue de 10 mg/kg/día (1,3 veces la exposición clínica).

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en monos, dosis orales de 20, 50, 200 y 1 000 mg/kg/día dieron lugar a un aumento, relacionado con la dosis, de pérdidas prenatales (abortos) con las dosis de 50 mg/kg/día y superiores; no se observó ningún efecto relacionado con el medicamento del ensayo en las pérdidas prenatales a la dosis de 20 mg/kg/día (1,4 veces la exposición clínica).

Desarrollo prenatal y posnatal

En un estudio prenatal y posnatal se administró apremilast por vía oral a ratones hembra preñadas a dosis de 10, 80 y 300 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Se observaron reducciones en el peso corporal y en la ganancia de peso de las madres, así como un caso de muerte asociada a dificultad en el parto con la dosis de 300 mg/kg/día. También se observaron signos físicos de toxicidad materna asociados al parto en un ratón con la dosis de 80 mg/kg/día y con la dosis de 300 mg/kg/día. Se observó un aumento del número de muertes perinatales y posnatales de las crías y una reducción en la ganancia de peso de las crías durante la primera semana de lactancia con dosis ≥ 80 mg/kg/día (≥ 4,0 veces la exposición clínica). No hubo efectos asociados a apremilast en la duración de la gestación, el número de ratones preñados al final del periodo de gestación, el número de ratones que parieron una camada, ni ningún efecto en el desarrollo de las crías pasado el día 7 de vida. Es probable que los efectos en el desarrollo de las crías observados durante la primera semana del periodo posnatal estuvieran asociados a la toxicidad de apremilast en las crías (peso y viabilidad de las crías reducidos) y/o a la falta de cuidados maternos (mayor incidencia de ausencia de leche en los estómagos de las crías). Todos los efectos en el desarrollo se observaron durante la primera semana del periodo posnatal; no se observaron efectos relacionados con apremilast durante el resto de los periodos antes o después del destete, incluidos los parámetros de maduración sexual, conductuales, apareamiento, fertilidad y uterinos. El NOEL en el ratón en cuanto a la toxicidad de las madres y a la primera generación (F1) fue de 10 mg/kg/día (1,3 veces el AUC clínica).

Estudios de carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no mostraron indicios de carcinogenicidad asociada al tratamiento con apremilast.

Estudios de genotoxicidad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Apremilast no es genotóxico. Apremilast no indujo mutaciones en el ensayo de Ames ni aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de sangre periférica humana en presencia o ausencia de activación metabólica. Apremilast no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en ratón in vivo con dosis de hasta 2 000 mg/kg/día.

Otros estudios

No hay indicios de potencial inmunotóxico, de irritación dérmica o fototóxico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro negro (E172) (solo para 30 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Apremilast Viatris 10 mg + 20 mg + 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Envase para el inicio del tratamiento)

Blísteres de PVC/Aluminio que contienen 27 comprimidos recubiertos con película (4 de 10 mg, 4 de 20 mg y 19 de 30 mg).

Apremilast Viatris 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Blísteres de PVC/Aluminio que contienen 56 comprimidos recubiertos con película o 168 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres unidosis precortados de PVC/Aluminio que contienen 56 x 1 comprimidos recubiertos con película o 168 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apremilast Viatris 10 mg + 20 mg + 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Envase para el inicio del tratamiento). 90.645
Apremilast Viatris 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.646

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS