ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar OTEZLA/OTEZLA XR de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de OTEZLA/OTEZLA XR.

OTEZLA® (apremilast) comprimidos, para uso oral
OTEZLA XR™ (apremilast) comprimidos de liberación prolongada, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2014

----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------

Indicaciones y uso (1)	08/2025
Dosis y administración (2)	08/2025

----------INDICACIONES Y USO----------
OTEZLA/OTEZLA XR, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), se indica para el tratamiento de:

Pacientes adultos con:
- Artritis psoriásica activa (1.1).
- Psoriasis en placas que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica (1.2).
- Úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet (1.3).

Pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad con:
- Artritis psoriásica activa (1.1).
- Psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica (1.2).

En la población pediátrica, OTEZLA está indicado para pacientes que pesan al menos 20 kg, y OTEZLA XR está indicado para pacientes que pesan al menos 50 kg.

----------DOSIS Y ADMINISTRACIÓN----------
Para reducir el riesgo de síntomas gastrointestinales, ajuste la dosis recomendada de la siguiente manera:
- Adultos con artritis psoriásica, psoriasis en placas o enfermedad de Behçet
  - Consulte la Tabla 1 para ver el esquema de titulación inicial. La dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 30 mg dos veces al día o de OTEZLA XR 75 mg una vez al día (2.1).
- Pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave
  - Consulte la Tabla 2 para ver el esquema de titulación inicial (2.1).
    - *Para pacientes con un peso de 50 kg o más*: La dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 30 mg dos veces al día o de OTEZLA XR 75 mg una vez al día (2.1).
    - *Para pacientes con un peso de entre 20 kg y menos de 50 kg*: La dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 20 mg dos veces al día (2.1).
- Dosis en pacientes con deterioro renal grave:
  - *Pacientes adultos*: Para la titulación de la dosis inicial, titule utilizando únicamente el esquema de la mañana que figura en la Tabla 1 y omita las dosis de la tarde. La dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 30 mg una vez al día (2.3).
  - *Pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave:* Para la titulación de la dosis inicial, titule utilizando únicamente el esquema de la mañana para la categoría de peso apropiada que figura en la Tabla 2 y omita las dosis de la tarde (2.3).
    - Para pacientes con un peso de 50 kg o más: La dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 30 mg una vez al día (2.3).
    - Para pacientes con un peso de entre 20 kg y menos de 50 kg: La dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 20 mg una vez al día (2.3).

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------
OTEZLA comprimidos: 10 mg, 20 mg, 30 mg (3)
OTEZLA XR comprimidos: 75 mg (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------
Hipersensibilidad conocida al apremilast o alguno de los excipientes de la formulación (4)

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------
- Hipersensibilidad: Se han informado casos de angioedema y anafilaxia durante la vigilancia poscomercialización. Evite el uso de OTEZLA/OTEZLA XR en pacientes con hipersensibilidad conocida al apremilast o cualquiera de los excipientes de la formulación. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, suspenda OTEZLA/OTEZLA XR e inicie la terapia adecuada (5.1).
- Diarrea, náuseas y vómitos: Considere la reducción o suspensión de la dosis de OTEZLA/OTEZLA XR si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos graves (5.2).
- Depresión: Indique a los pacientes, a sus cuidadores y a sus familiares que estén atentos a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas u otros cambios de humor y que, si se producen dichos cambios, se comuniquen con su proveedor de atención médica. Evalúe con atención los riesgos y beneficios del tratamiento con OTEZLA/OTEZLA XR en pacientes con antecedentes de depresión, o pensamientos o comportamientos suicidas (5.3).
- Disminución de peso: Controle el peso periódicamente. Si se produce una pérdida de peso inexplicable o clínicamente significativa, evalúe la pérdida de peso y considere suspender OTEZLA/OTEZLA XR (5.4).
- Interacciones medicamentosas: No se recomienda su uso con inductores potentes de la enzima citocromo P450 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína), porque puede producirse una pérdida de la eficacia (5.5, 7.1).

----------REACCIONES ADVERSAS----------
- Artritis psoriásica: Las reacciones adversas más comunes (≥ 5%) son diarrea, náuseas y cefalea (6.1).
- Psoriasis en placas: Las reacciones adversas más comunes (≥ 5%) son diarrea, náuseas, infección del tracto respiratorio superior y cefalea, incluida la cefalea de tensión (6.1).
- Enfermedad de Behçet: Las reacciones adversas más comunes (≥ 10%) son diarrea, náuseas, cefalea e infección del tracto respiratorio superior (6.1).

Para informar la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Amgen Inc. al 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------
Deterioro renal grave: Se ha observado una mayor exposición sistémica a OTEZLA. Para adultos y pacientes pediátricos con un peso de 50 kg o más, reduzca la dosis a OTEZLA 30 mg una vez al día. Para pacientes pediátricos con un peso de entre 20 kg y menos de 50 kg, reduzca la dosis a OTEZLA 20 mg una vez al día (2.3, 8.6).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES

Fecha de modificación: 12/2025

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO
1.1 Artritis psoriásica
1.2 Psoriasis en placas
1.3 Úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos con artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Behçet
2.2 Cambio entre OTEZLA y OTEZLA XR
2.3 Ajuste de dosis en pacientes adultos y pediátricos con deterioro renal grave
2.4 Instrucciones importantes 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 potentes del CYP450
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
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Artritis psoriásica en adultos
14.2 Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos
14.3 Psoriasis en placas de moderada a grave pediátrica
14.4 Psoriasis en placas de leve a moderada en adultos
14.5 Úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet en adultos
16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis psoriásica

OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica activa.

OTEZLA XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 50 kg con artritis psoriásica activa.

1.2 Psoriasis en placas

OTEZLA/OTEZLA XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas que sean candidatos para fototerapia o terapia sistémica.

OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica.

OTEZLA XR está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 50 kg con psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica.

1.3 Úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet

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

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos con artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Behçet

<u>Pacientes adultos con artritis psoriásica, psoriasis en placas o enfermedad de Behçet</u>

La titulación de dosis inicial recomendada del día 1 al día 5 se muestra en la Tabla 1. Después de la titulación de 5 días con OTEZLA, la dosis de mantenimiento recomendada es de OTEZLA 30 mg dos veces al día o de OTEZLA XR 75 mg una vez al día por vía oral a partir del día 6. Esta titulación está destinada a reducir los síntomas gastrointestinales asociados con la terapia inicial.

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

Titulación de la dosis de OTEZLA[a]									Dosis de mantenimiento de OTEZLA/OTEZLA XR
Día 1	**Día 2**		**Día 3**		**Día 4**		**Día 5**		**Día 6 y posteriores**
Mañana	**Mañana**	**Tarde**	**Mañana**	**Tarde**	**Mañana**	**Tarde**	**Mañana**	**Tarde**	
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	OTEZLA 30 mg BID **O BIEN** OTEZLA XR 75 mg QD

BID = dos veces al día; QD = una vez al día
[a] Los comprimidos de OTEZLA deben utilizarse para la titulación inicial independientemente de si se utilizará OTEZLA u OTEZLA XR para la dosis de mantenimiento.

Pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave

La dosis recomendada para pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave se basa en el peso corporal. Según el esquema de titulación inicial apropiado que se muestra en la Tabla 2, la dosis de mantenimiento recomendada es:

- *Para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg:* OTEZLA 30 mg dos veces al día u OTEZLA XR 75 mg una vez al día por vía oral
- *Para pacientes pediátricos con un peso de 20 kg a menos de 50 kg:* OTEZLA 20 mg dos veces al día por vía oral

La titulación inicial está destinada a reducir los síntomas gastrointestinales asociados con la terapia inicial.

Tabla 2. Esquema de titulación de la dosis para pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave

	Titulación de la dosis de OTEZLA[a]									OTEZLA/OTEZLA XR Dosis de mantenimiento
Peso corporal	**Día 1**	**Día 2**		**Día 3**		**Día 4**		**Día 5**		**Día 6 y posteriores**
	Mañana	**Mañana**	**Tarde**	**Mañana**	**Tarde**	**Mañana**	**Tarde**	**Mañana**	**Tarde**	
50 kg o más	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	OTEZLA 30 mg BID **O BIEN** OTEZLA XR 75 mg QD
20 kg a menos de 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	OTEZLA 20 mg BID

BID = dos veces al día; QD = una vez al día

[a] Los comprimidos de OTEZLA deben utilizarse para la titulación inicial independientemente de si se utilizará OTEZLA u OTEZLA XR para la dosis de mantenimiento.

2.2 Cambio entre OTEZLA y OTEZLA XR

Los pacientes que reciben OTEZLA 30 mg dos veces al día pueden cambiar por OTEZLA XR 75 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de OTEZLA 30 mg.

Los pacientes que reciben OTEZLA XR 75 mg una vez al día pueden cambiar por OTEZLA 30 mg dos veces al día al día siguiente de la última dosis de OTEZLA XR 75 mg.

2.3 Ajuste de la dosis en pacientes adultos y pediátricos con deterioro renal grave

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

Para la titulación de la dosis inicial en pacientes adultos con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina [CLcr] de menos de 30 mL por minuto estimado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault), titule OTEZLA utilizando solo el esquema matutino que figura en la Tabla 1 y omita las dosis de la tarde. La dosis de mantenimiento recomendada en este grupo es de OTEZLA 30 mg una vez al día *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

OTEZLA XR no se recomienda para pacientes adultos con deterioro renal grave; no se ha determinado la dosis adecuada para estos pacientes *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave

Para la titulación de la dosis inicial en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave y deterioro renal grave (CLcr de menos de 30 mL por minuto estimado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault), titule OTEZLA utilizando solo el esquema matutino que figura en la Tabla 2 para la categoría de peso corporal adecuada y omita las dosis de la tarde. La dosis de mantenimiento recomendada es:

- *Para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg:* OTEZLA 30 mg una vez al día por vía oral
- *Para pacientes pediátricos con un peso de entre 20 kg y menos de 50 kg:* OTEZLA 20 mg una vez al día por vía oral

OTEZLA XR no se recomienda para pacientes pediátricos con deterioro renal grave; no se ha determinado la dosis adecuada para estos pacientes *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

2.4 Instrucciones importantes para la administración

- Administre OTEZLA/OTEZLA XR con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos enteros. No los aplaste, divida ni mastique.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

OTEZLA está disponible como comprimidos recubiertos con forma de diamante, en las siguientes concentraciones de dosis:

- Comprimido rosa de 10 mg con el grabado "APR" en un lado y "10" en el otro.
- Comprimido marrón de 20 mg con el grabado "APR" en un lado y "20" en el otro.
- Comprimido beige de 30 mg con el grabado "APR" en un lado y "30" en el otro.

OTEZLA XR está disponible en comprimidos recubiertos redondos biconvexos rosas de 75 mg de liberación prolongada con la inscripción "APR 75" impresa en negro en un lado y un orificio o marca en cada lado del comprimido, que puede o no estar visible.

4 CONTRAINDICACIONES

OTEZLA/OTEZLA XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al apremilast o a alguno de los excipientes de la formulación *[consulte Advertencias y precauciones (5.1), consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de angioedema y anafilaxia durante la vigilancia poscomercialización. Evite el uso de OTEZLA/OTEZLA XR en pacientes con hipersensibilidad conocida al apremilast o cualquiera de los excipientes de la formulación. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, suspenda OTEZLA/OTEZLA XR e inicie la terapia adecuada.

5.2 Diarrea, náuseas y vómitos

Se han informado casos de diarrea grave, náuseas y vómitos asociados con el uso de OTEZLA. La mayoría de los eventos ocurrieron durante las primeras semanas de tratamiento. En algunos casos, los pacientes necesitaron hospitalización. Los pacientes de 65 años o más y los pacientes que toman medicamentos que pueden provocar depleción de volumen o hipotensión pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones por diarrea grave, náuseas o vómitos. Controle a los pacientes que sean más susceptibles a sufrir complicaciones de diarrea o vómitos. Los pacientes que redujeron la dosis o suspendieron OTEZLA, por lo general, mejoraron rápido. Considere la reducción o suspensión de la dosis de OTEZLA/OTEZLA XR si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos graves.

5.3 Depresión

El tratamiento con apremilast se asocia con una mayor incidencia de depresión. Antes de usar OTEZLA/OTEZLA XR en pacientes con antecedentes de depresión o pensamientos o comportamientos suicidas, evalúe cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con OTEZLA/OTEZLA XR. Indique a los pacientes, a sus cuidadores y a sus familiares que deben estar atentos a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas u otros cambios de humor y que, si se producen dichos cambios, se comuniquen con su proveedor de atención médica. Evalúe con atención los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con OTEZLA/OTEZLA XR si ocurren tales 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 que recibieron OTEZLA informó depresión o estado de

ánimo deprimido, en comparación con el 0,8% (4/495) que recibió placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,3% (4/1441) de los sujetos que recibieron OTEZLA interrumpió el tratamiento debido a depresión o estado de ánimo deprimido, en comparación con ninguno de los sujetos que recibieron placebo (0/495). Se informó que la depresión era grave en el 0,2% (3/1441) de los sujetos expuestos a OTEZLA, en comparación con ninguno de los sujetos que recibieron (0/495). Se observaron casos de ideación y comportamiento suicida en el 0,2% (3/1441) de los sujetos que recibieron OTEZLA, en comparación con ninguno en los sujetos que recibieron placebo (0/495). En los ensayos clínicos, 2 sujetos que recibieron placebo se suicidaron, en comparación con ninguno de los sujetos que recibieron OTEZLA.

Psoriasis en placas: Durante el período de 16 semanas controlado con placebo de los 3 ensayos clínicos controlados en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, el 1,3% (12/920) de los sujetos que recibieron OTEZLA informó depresión en comparación con el 0,4% (2/506) que recibió placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (1/1308) de los sujetos que recibieron OTEZLA interrumpió el tratamiento debido a depresión, en comparación con ninguno de los sujetos que recibieron placebo (0/506). Se informó que la depresión era grave en el 0,1% (1/1308) de los sujetos expuestos a OTEZLA, en comparación con ninguno de los sujetos que recibieron placebo (0/506). Se observaron 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 que recibieron placebo. En los ensayos clínicos, un sujeto que recibió OTEZLA intentó suicidarse, mientras que otro que recibió placebo se suicidó.

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

Enfermedad de Behçet: Durante el período controlado con placebo del ensayo de fase 3, el 1% (1/104) de los sujetos que recibieron OTEZLA informó depresión o estado de ánimo deprimido, en comparación con el 1% (1/103) que recibió placebo. Ninguno de estos informes de depresión fue grave ni dio lugar a la interrupción del ensayo. No se informaron casos de ideación o comportamiento suicida durante el período controlado con placebo del ensayo de fase 3 en los sujetos que recibieron OTEZLA (0/104) o placebo (0/103).

5.4 Disminución de peso

Puede producirse pérdida de peso en pacientes adultos o pediátricos que reciben OTEZLA/OTEZLA XR.

Controle periódicamente el peso de los pacientes que reciben OTEZLA/OTEZLA XR. Si se produce una pérdida de peso inexplicable o clínicamente significativa, evalúe la pérdida de peso y considere suspender OTEZLA/OTEZLA XR *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Pérdida de peso en pacientes adultos

Durante el período controlado con placebo de los ensayos de artritis psoriásica (PsA), se informó una disminución de entre el 5% y el 10% del peso corporal en el 10% (49/497) de los sujetos que recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día, en comparación con el 3,3% (16/495) que recibió placebo.

Durante el período controlado con placebo de los ensayos en adultos con psoriasis en placas moderada a grave, se observó una disminución de entre el 5% y el 10% del peso corporal en el 12% (96/784) de los sujetos que recibieron OTEZLA, en comparación con el 5% (19/382) que recibió placebo. Se observó una disminución de ≥ 10% del peso corporal en el 2% (16/784) de los sujetos que recibieron OTEZLA 30 mg dos vece al día, en comparación con el 1% (3/382) de los sujetos que recibieron placebo.

Durante el período controlado con placebo del estudio clínico en adultos con la psoriasis en placas de leve a moderada, la disminución de peso resultó similar a la observada en los ensayos de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Durante el período controlado con placebo del ensayo de fase 3 de la enfermedad de Behçet, se informó una disminución de > 5% del peso corporal en el 4,9% (5/103) de los sujetos que recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día, en comparación con el 3,9% (4/102) de los sujetos que recibieron placebo.

Pérdida de peso en pacientes pediátricos

Durante el período controlado con placebo del ensayo clínico en sujetos pediátricos a partir de los 6 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave, se observó una disminución de entre el 5% y el 10% del peso corporal en el 12% (19/163) de los sujetos pediátricos que recibieron OTEZLA, en comparación con el 2,5% (2/80) de los sujetos pediátricos que recibieron placebo. Se observó una disminución de ≥ 10% del peso corporal en el 1% (1/163) de los sujetos pediátricos que recibieron OTEZLA dos veces al día, en comparación con el 0% (0/80) de los sujetos pediátricos que recibieron placebo.

Controle atentamente el crecimiento (altura y peso) de los pacientes pediátricos que reciben OTEZLA/OTEZLA XR. Es posible que se deba interrumpir el tratamiento en los pacientes pediátricos que no crecen ni aumentan de peso como se espera.

5.5 Interacciones medicamentosas

La coadministración de un potente inductor de la enzima del citocromo P450, rifampicina, provocó una reducción de la exposición sistémica al apremilast, lo que puede causar una pérdida de eficacia de OTEZLA/OTEZLA XR. En consecuencia, no se recomienda el uso de inductores de la enzima del citocromo P450 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) con OTEZLA/OTEZLA XR *[consulte Interacciones medicamentosas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras partes del etiquetado:

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Ensayos clínicos de artritis psoriásica

OTEZLA se evaluó en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (PsA-1, PsA-2 y PsA-3) de diseño similar en sujetos adultos con artritis psoriásica activa *[consulte*

Estudios clínicos (14.1)]. En los tres ensayos, hubo 1493 sujetos aleatorizados de manera igualitaria a placebo, a OTEZLA 20 mg dos veces al día o a OTEZLA 30 mg dos veces al día. La titulación se utilizó en los primeros 5 días *[consulte Dosis y administración (2.1)]*. Los sujetos que recibieron placebo cuyos recuentos de articulaciones dolorosas e hinchadas no habían mejorado en al menos un 20% se reasignaron aleatoriamente 1:1 de manera ciega a OTEZLA 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día en la semana 16, mientras que los sujetos que recibieron OTEZLA continuaron con su tratamiento inicial. Los sujetos tenían entre 18 y 83 años, con una mediana general de edad de 51 años.

La mayoría de las reacciones adversas más comunes presentadas en la Tabla 3 ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento y tendieron a resolverse con el tiempo con la administración continua. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, cefalea y náuseas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento en sujetos que tomaban OTEZLA 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 que tomaban OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 1,2% para los sujetos que recibieron placebo.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los sujetos adultos con artritis psoriásica activa que recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día y ≥ 1% de los sujetos que recibieron placebo hasta el día 112 (semana 16)

	Placebo		**OTEZLA 30 mg BID[d]**	
Reacciones adversas	**Días 1 a 5 (N = 495) n (%)[c]**	**Día 6 al día 112 (N = 490) n (%)**	**Días 1 a 5 (N = 497) n (%)**	**Día 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 del tracto respiratorio superior[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 una reacción adversa grave de náuseas y vómitos con OTEZLA 30 mg dos veces al día; 1 sujeto que recibió OTEZLA 20 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa grave de diarrea; 1 sujeto que recibió OTEZLA 30 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa grave de cefalea.
[b] De las reacciones adversas al medicamento informadas, ninguna fue grave.
[c] n (%) indica la cantidad y el porcentaje de sujetos.
[d] BID = dos veces al día.

Ensayos clínicos sobre psoriasis en placas de moderada a grave

Reacciones adversas de ensayos clínicos en adultos

La seguridad de OTEZLA se evaluó en 1426 sujetos en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran

candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Los sujetos se aleatorizaron para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. La titulación se utilizó en los primeros 5 días *[consulte Dosis y administración (2.1)]*. Los sujetos tenían entre 18 y 83 años, con una mediana general de edad de 46 años.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas e infección del tracto respiratorio superior (consulte la Tabla 4). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento en sujetos que tomaban OTEZLA 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 que recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 4,1% para los sujetos que recibieron placebo.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas en ≥ 1% de los sujetos adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que recibieron OTEZLA y con mayor frecuencia que en los sujetos que recibieron 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 del tracto respiratorio superior	31 (6)	84 (9)
Cefalea de tensión	21 (4)	75 (8)
Cefalea	19 (4)	55 (6)
Dolor abdominal[a]	11 (2)	39 (4)
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)
Defecación frecuente	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 que recibieron OTEZLA experimentaron una reacción adversa grave de dolor abdominal.
[b] BID = dos veces al día.

Se produjo un empeoramiento grave de la psoriasis (rebote) en el 0,3% (4/1184) de los sujetos tras la interrupción del tratamiento con OTEZLA.

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (PSOR-3) en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave del cuero cabelludo *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*. Se aleatorizó a un total de 302 sujetos para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia que ocurrieron con una tasa mayor en el grupo de OTEZLA que en el grupo de placebo fueron: diarrea (31% frente al 11%), náuseas (22% frente al 6%), cefalea (12% frente al 5%) y vómitos (6% frente al 2%). La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa durante el período de

16 semanas controlado con placebo del ensayo fue del 6% para los sujetos que recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 3% para los sujetos que recibieron placebo. Las reacciones adversas gastrointestinales que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron diarrea (3% frente al 0%), náuseas (1,5% frente al 1%) y vómitos (1,5% frente al 0%) en el grupo de OTEZLA, en comparación con placebo.

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (PSOR-5) en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave del área genital *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*. Se aleatorizó a un total de 289 sujetos 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 ensayos clínicos en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad

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

<u>Ensayo clínico de psoriasis en placas de leve a moderada en adultos</u>

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (PSOR-4) en sujetos adultos con psoriasis en placas de leve a moderada grave *[consulte Estudios clínicos (14.4)]*. Se aleatorizó a un total de 595 sujetos para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (297 sujetos) o placebo dos veces al día (298 sujetos) durante la fase controlada con placebo del ensayo. El ensayo también incluyó una fase de extensión de etiqueta abierta donde 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.

<u>Ensayos clínicos de la enfermedad de Behçet</u>

OTEZLA se evaluó en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (BCT-002) en sujetos adultos con enfermedad de Behçet (EB) con úlceras orales activas *[consulte Estudios clínicos (14.5)]*. Se aleatorizó a un total de 207 sujetos para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. La titulación se utilizó en los primeros 5 días *[consulte Dosis y administración (2.1)]*. Después de la semana 12, todos los sujetos recibieron tratamiento con OTEZLA 30 mg dos veces al día. Los sujetos tenían entre 19 y 72 años, con una edad media de 40 años.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, cefalea e infección del tracto respiratorio superior (consulte la Tabla 5). La proporción de sujetos con BD que interrumpieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa durante el período controlado con placebo del ensayo fue del 2,9% para los sujetos que recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día y del 4,9% para los sujetos que recibieron placebo.

Tabla 5. Reacciones adversas informadas en ≥ 5% de los sujetos adultos con BD con úlceras orales activas que recibieron OTEZLA y con al menos un 1% más de frecuencia que los sujetos que recibieron 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 del tracto respiratorio superior	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)
Infecciones víricas del tracto respiratorio alto	5 (4,9)	7 (6,7)
Artralgia	3 (2,9)	6 (5,8)

[a] No se observaron reacciones adversas graves de diarrea, náuseas o vómitos.

Otras reacciones adversas informadas en los sujetos que recibieron 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
- Investigaciones: 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

* Un sujeto que recibió OTEZLA 30 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa grave.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Inductores potentes del CYP450

La administración conjunta con inductores potentes del CYP450 (como la rifampicina) disminuye la exposición al apremilast y puede provocar la pérdida de eficacia de OTEZLA/OTEZLA XR *[Consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles sobre el uso de OTEZLA en mujeres embarazadas no han establecido un riesgo asociado al medicamento de defectos de nacimiento importantes o resultados adversos maternos o fetales *(ver Datos)*.

En estudios de desarrollo embriofetal en animales, la administración del apremilast a monas cynomolgus preñadas durante la organogénesis provocó aumentos relacionados con la dosis en abortos/muerte embriofetal con exposiciones a dosis aproximadamente 2 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos (MRHD) y ausencia de efectos adversos con una exposición de 1,4 veces la MRHD. Cuando se administró a ratonas preñadas, durante la organogénesis no hubo malformaciones inducidas por el apremilast hasta exposiciones 4 veces superiores a la MRHD. Según los resultados de estudios de reproducción animal, OTEZLA/OTEZLA XR puede aumentar el riesgo de pérdida fetal *(ver Datos)*. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo de pérdida fetal.

No se conoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos presentan un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de presentar defectos de nacimientos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en seres humanos

Un registro de embarazos realizado por la Organización de Especialistas en Información Teratológica (OTIS) en Estados Unidos y Canadá evaluó el riesgo de defectos congénitos graves en recién nacidos vivos de mujeres con artritis psoriásica, psoriasis o enfermedad de Behçet expuestas al apremilast durante el primer trimestre del embarazo. El estudio comparó a mujeres embarazadas tratadas con apremilast (n = 15) con mujeres embarazadas con la misma enfermedad que no estuvieron expuestas al apremilast (n = 106). En la cohorte expuesta al apremilast, no se registraron casos de recién nacidos con malformaciones congénitas graves ni abortos espontáneos. Se notificó un caso de muerte fetal en la cohorte expuesta al apremilast. Estos datos son limitados por el pequeño tamaño de la muestra de embarazos expuestos al apremilast.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal, se administró apremilast a monas cynomolgus preñadas en dosis de 20 mg/kg/día, 50 mg/kg/día, 200 mg/kg/día o 1000 mg/kg/día durante el período de organogénesis (días de gestación [GD] 20 al 50). Se observó un aumento relacionado con la dosis en los abortos espontáneos; la mayoría de los abortos ocurrieron durante las semanas 3 a 4 de la administración en el primer trimestre, con dosis aproximadamente 2 veces la MRHD y mayores (sobre la base del área bajo la curva [AUC] en dosis ≥ 50 mg/kg/día). No se observaron efectos abortivos con una dosis aproximadamente 1,4 veces la MRHD (sobre la base del AUC en una dosis de 20 mg/kg/día). Aunque no hubo evidencia de un efecto teratogénico en dosis de 20 mg/kg/día y mayores cuando se examinaron en el día 100, no se examinaron los fetos abortados.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratones, se administró apremilast en dosis de 250 mg/kg/día, 500 mg/kg/día o 750 mg/kg/día a las hembras durante la organogénesis (GD del 6 al 15). En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embriofetal en ratones, se administró apremilast en dosis de 10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día u 80 mg/kg/día comenzando 15 días antes de la cohabitación y continuando hasta el GD 15. No se observaron hallazgos teratogénicos atribuidos al apremilast en ninguno de los estudios; sin embargo, hubo un aumento en la pérdida posterior a la implantación en dosis correspondientes a una exposición sistémica de aproximadamente 2 veces la MRHD y mayor (≥ 20 mg/kg/día). En dosis de ≥ 20 mg/kg/día, las variaciones esqueléticas incluyeron sitios de osificación incompletos de tarsos, cráneo, esternebras y vértebras. No se observaron efectos con una dosis aproximadamente 1,3 veces la MRHD (10 mg/kg/día).

El apremilast se distribuye a través de la placenta hasta el compartimento fetal en ratones y monos.

En un estudio prenatal y posnatal en ratones, se administró apremilast a ratonas hembras preñadas en dosis de 10 mg/kg/día, 80 mg/kg/día o 300 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, con destete el día 21. Se observó distocia, reducción de la viabilidad y reducción del peso al nacer con dosis correspondientes a ≥ 4 veces la MRHD (sobre la base del AUC en dosis ≥ 80 mg/kg/día). No se observaron efectos adversos con una dosis 1,3 veces la MRHD (10 mg/kg/día). No se halló evidencia de deterioro funcional del desarrollo físico, el comportamiento, la capacidad de aprendizaje, la competencia inmunológica o la fertilidad en las crías con dosis de hasta 7,5 veces la MRHD (sobre la base del AUC en una dosis de 300 mg/kg/día).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia del apremilast en la leche materna, sus efectos en el niño pequeño o sus efectos en la producción de leche. Sin embargo, se detectó apremilast en la leche de ratonas lactantes *(ver Datos).* Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que también esté presente en la leche humana. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de OTEZLA/OTEZLA XR y cualquier posible efecto adverso en el niño pequeño amamantado provocado por OTEZLA/OTEZLA XR o por la afección materna subyacente.

Datos

En ratones, después de una única administración oral de 10 mg/kg a las madres el día 13 después del parto, las concentraciones del apremilast en la leche fueron aproximadamente 1,5 veces las de las muestras de sangre recolectadas simultáneamente.

8.4 Uso pediátrico

OTEZLA

Psoriasis en placas

Se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad 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 adecuado y bien controlado de 52 semanas (PSOR-6) en 245 sujetos pediátricos a partir de los 6 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave. La pérdida de peso en los sujetos pediátricos que recibieron OTEZLA fue comparable a la pérdida de peso observada en los adultos *[consulte Advertencias y precauciones (5.4), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.3)]*.

Controle atentamente el crecimiento (altura y peso) de los pacientes pediátricos que reciben OTEZLA. Es posible que se deba interrumpir el tratamiento en los pacientes pediátricos que no crecen ni aumentan de peso como se espera.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA en pacientes pediátricos menores de 6 años o con un peso menor de 20 kg con psoriasis en placas de moderada a grave.

Artritis psoriásica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica. El uso de OTEZLA en estos pacientes está respaldado por evidencia de ensayos adecuados y bien controlados de OTEZLA en adultos con artritis psoriásica, datos farmacocinéticos de pacientes adultos con artritis psoriásica, pacientes adultos con psoriasis y pacientes pediátricos con psoriasis, y datos de seguridad de un ensayo clínico en 245 pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad con psoriasis. Se estima que la exposición a OTEZLA en estado estable en pacientes pediátricos con artritis psoriásica es comparable a la de los adultos con artritis psoriásica y los pacientes pediátricos con psoriasis *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Controle atentamente el crecimiento (altura y peso) de los pacientes pediátricos que reciben OTEZLA. Es posible que se deba interrumpir el tratamiento en los pacientes pediátricos que no crecen ni aumentan de peso como se espera *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA en pacientes pediátricos menores de 6 años o con un peso menor que 20 kg con artritis psoriásica.

Enfermedad de Behçet

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA en pacientes pediátricos con artritis psoriásica o úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet.

<u>OTEZLA XR</u>

Psoriasis en placas y artritis psoriásica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA XR para el tratamiento de la artritis psoriásica y la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad con un peso de al menos 50 kg. El uso de OTEZLA XR en estos pacientes está respaldado por datos farmacocinéticos de adultos sanos que demuestran una exposición farmacocinética comparable entre OTEZLA XR 75 mg una vez al día y OTEZLA 30 mg dos veces al día, que es la dosis recomendada de OTEZLA para pacientes pediátricos que pesan al menos 50 kg *[consulte Dosis y administración (2.1), Farmacología clínica (12.3)]*.

Controle atentamente el crecimiento (altura y peso) de los pacientes pediátricos que reciben OTEZLA XR. Es posible que se deba interrumpir el tratamiento en los pacientes pediátricos que no crecen ni aumentan de peso como se espera.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA XR en pacientes pediátricos menores de 6 años o con un peso menor que 50 kg con psoriasis en placas de moderada a grave o artritis psoriásica.

Enfermedad de Behçet

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OTEZLA XR en pacientes pediátricos con úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet.

8.5 Uso geriátrico

De los 1493 pacientes inscritos en los ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3, un total de 146 (9,8%) pacientes con artritis psoriásica tenían 65 años de edad y más, incluidos 19 (1,3%) pacientes que tenían 75 años de

edad y más. No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad de los pacientes geriátricos ≥ 65 años y los pacientes adultos más jóvenes < 65 años en los ensayos clínicos.

De los 1257 sujetos que se inscribieron en dos ensayos de psoriasis en placas controlados con placebo (PSOR-1 y PSOR-2), un total de 108 (8,6%) pacientes con psoriasis en placas tenían 65 años y más, incluidos 9 (0,7%) pacientes que tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad o efectividad de los pacientes geriátricos ≥ 65 años y los pacientes adultos más jóvenes < 65 años en los ensayos clínicos.

Como los pacientes de 65 años o más pueden tener un mayor riesgo de complicaciones como depleción de volumen o hipotensión por diarrea intensa, náuseas o vómitos, controle de cerca a los pacientes geriátricos para detectar estas complicaciones *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

8.6 Deterioro renal

La farmacocinética de OTEZLA se caracterizó en sujetos adultos con deterioro renal leve, moderado y grave definido por un aclaramiento de creatinina de 60 mL a 89 mL, 30 mL a 59 mL y menos de 30 mL por minuto, respectivamente, según la ecuación de Cockcroft-Gault. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. En pacientes adultos con deterioro renal grave, se debe reducir la dosis de mantenimiento a OTEZLA 30 mg una vez al día. En pacientes pediátricos a partir de los 6 años y con un peso de al menos 20 kg con artritis psoriásica o psoriasis en placas de moderada a grave y deterioro renal grave, se debe reducir la dosis de mantenimiento a OTEZLA 30 mg una vez al día para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg y a OTEZLA 20 mg una vez al día para pacientes pediátricos con un peso de entre 20 kg y menos de 50 kg *[consulte Dosis y administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)]*.

No se ha evaluado la farmacocinética de OTEZLA XR en pacientes con deterioro renal. En los pacientes con deterioro renal grave, se recomienda utilizar OTEZLA en lugar de OTEZLA XR *[consulte Dosis y administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Deterioro hepático

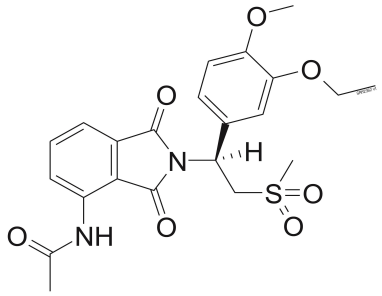
Se caracterizó la farmacocinética del apremilast en sujetos con deterioro hepático moderado (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C). No se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes.

11 DESCRIPCIÓN

El principio activo de OTEZLA/OTEZLA XR comprimidos es el apremilast. El principio activo apremilast no es higroscópico. El principio activo apremilast es prácticamente insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

El 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]acetamida. Su fórmula empírica es $C_{22}H_{24}N_2O_7S$ y el peso molecular es 460,5.

La estructura química es:



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

OTEZLA XR (apremilast) comprimidos de liberación prolongada se suministra en una concentración de 75 mg para administración oral. Cada comprimido contiene apremilast como principio activo y los siguientes ingredientes inactivos: acetato de celulosa, dióxido de silicio coloidal, óxido ferrosoférrico, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, polietilenglicol, óxido de polietileno, cloruro de sodio, dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El apremilast es un inhibidor oral de moléculas pequeñas de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) específico para el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La inhibición de PDE4 produce un aumento de los niveles de AMPc intracelular. Los mecanismos específicos por los que el apremilast ejerce su acción terapéutica no están bien definidos.

12.2 Farmacodinámica

En los estudios clínicos, el apremilast disminuyó los niveles de IL-17, IL-22 y TNF-alfa circulantes en la sangre y redujo la expresión de estos genes de citocinas proinflamatorias en la piel. Las implicaciones clínicas de estas respuestas farmacodinámicas aún no están claras.

12.3 Farmacocinética

<u>Absorción</u>

OTEZLA cuando se toma por vía oral se absorbe con una biodisponibilidad absoluta de ~73%, con concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) en una mediana de tiempo ($t_{máx}$) de ~2,5 horas. La coadministración con alimentos no altera el grado de absorción de OTEZLA.

OTEZLA XR cuando se toma por vía oral se absorbe con concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) en una mediana de tiempo ($t_{máx}$) de ~6 horas. OTEZLA XR 75 mg administrado una vez al día demuestra una exposición farmacocinética comparable (AUC en estado estable y $C_{máx}$) a OTEZLA 30 mg dos veces al día. Cuando se administró con una comida rica en grasas, el $t_{máx}$ de OTEZLA XR se retrasó 3 horas y la

$C_{máx}$ y el AUC aumentaron ~28%, en comparación con las condiciones en ayuno. Por lo tanto, OTEZLA XR puede tomarse independientemente de las comidas.

Distribución

La unión del apremilast a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 68%. El volumen de distribución (V_d) aparente medio es 87 L.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Poblaciones específicas

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

Pacientes con deterioro renal: La farmacocinética del 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 OTEZLA, el AUC y la $C_{máx}$ del apremilast aumentaron alrededor de un 88% y un 42%, respectivamente *[consulte Dosis y administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

No se han estudiado los efectos del deterioro renal para OTEZLA XR *[consulte Dosis y administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Pacientes geriátricos: Se estudió una dosis oral única de 30 mg de apremilast en sujetos sanos, adultos jóvenes y de edad avanzada. La exposición al apremilast en sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años) fue aproximadamente un 13% mayor en el AUC y aproximadamente un 6% mayor en la $C_{máx}$ que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años) *[consulte 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 con psoriasis en placas de moderada a grave con el régimen de dosis pediátrica recomendado *[consulte Dosis y administración (2.1) y Estudios clínicos (14.3)]*. El análisis farmacocinético de la población indicó que la exposición en estado estable (AUC y $C_{máx}$) de OTEZLA en sujetos pediátricos que recibieron el régimen de dosis de mantenimiento pediátrico (20 mg o 30 mg dos veces al día, según el peso corporal) fue comparable a la exposición en estado estable en sujetos adultos con una dosis de 30 mg dos veces al día.

Pacientes de sexo masculino y femenino: En ensayos farmacocinéticos en voluntarios sanos, el grado de exposición en mujeres fue aproximadamente un 31% mayor y la $C_{máx}$ fue alrededor de un 8% mayor que la de los sujetos hombres.

Grupos raciales o étnicos: La farmacocinética del apremilast en sujetos varones sanos chinos y japoneses es comparable a la de los sujetos varones sanos blancos. Además, la exposición al apremilast es similar entre sujetos blancos (incluidos los hispanos o latinos y los no hispanos o latinos) y los sujetos negros o afroamericanos.

Interacciones medicamentosas

Datos in vitro: El apremilast no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4, ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4. El apremilast es un sustrato, pero no un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) y no es un sustrato ni un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT)2, del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3, o de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con apremilast y con sustratos de CYP3A4 (anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y norgestimato), con un inhibidor de CYP3A y P-gp (ketoconazol), con un inductor del CYP450 (rifampicina) y con un medicamento de uso frecuente en esta población de pacientes (metotrexato).

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administró apremilast oral 30 mg con anticonceptivos orales, ketoconazol o metotrexato. La coadministración del inductor de CYP450 rifampina (600 mg una vez al día durante 15 días) con una dosis oral única de apremilast 30 mg provocó una reducción del AUC y la $C_{máx}$ del apremilast del 72% y el 43%, respectivamente *[consulte Advertencias y precauciones (5.5) e Interacciones medicamentosa*s (*7.1)]*.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones y ratas con apremilast para evaluar su potencial carcinogénico. No se observó evidencia de tumores inducidos por el apremilast en los ratones con dosis orales de hasta aproximadamente 9 veces la MRHD sobre la base del AUC (1000 mg/kg/día) o en las ratas con dosis orales de hasta aproximadamente 0,08 y 1,1 veces las MRHD (20 mg/kg/día en machos y 3 mg/kg/día en hembras, respectivamente).

El apremilast resultó negativo en el ensayo de Ames, un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de los linfocitos de sangre periférica humana y el ensayo *in vivo* de micronúcleo del ratón.

En un estudio de fertilidad en ratones machos, el apremilast en dosis orales de hasta aproximadamente 3 veces la MRHD según el AUC (hasta 50 mg/kg/día) no produjo efectos sobre la fertilidad masculina. En un estudio de fertilidad en ratonas hembras, se administró apremilast en dosis orales de 10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día u 80 mg/kg/día. En dosis ≥ 1,8 veces la MRHD (≥ 20 mg/kg/día), los ciclos estrales se prolongaron, debido al alargamiento del diestro que causó un intervalo más largo hasta el apareamiento. Las ratonas que quedaron preñadas con dosis de 20 mg/kg/día y mayores también tuvieron una mayor incidencia de pérdidas tempranas posteriores a la implantación. No se observó ningún efecto con el apremilast en dosis aproximadamente 1,0 veces la MRHD (10 mg/kg/día).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis psoriásica en adultos

La seguridad y eficacia de OTEZLA se evaluaron en tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (PsA-1 [NCT01172938], PsA-2 [NCT01212757] y PsA-3 [NCT01212770]), de diseño similar. Se aleatorizó a un total de 1493 sujetos adultos con PsA activa (≥ 3 articulaciones hinchadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas), a pesar del tratamiento previo o actual con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Los sujetos inscritos en estos ensayos tenían un diagnóstico de PsA durante al menos 6 meses. Se requería una lesión de la piel psoriásica calificada de al menos 2 cm de diámetro en el ensayo PsA-3. Se permitió el tratamiento previo con un agente biológico, incluidos bloqueadores del TNF (hasta un 10% podían ser fracasos terapéuticos de los bloqueadores del TNF). En los tres ensayos, los sujetos se aleatorizaron a placebo (n = 496), OTEZLA 20 mg (n = 500) u OTEZLA 30 mg (n = 497) administrados por vía oral dos veces al día. La titulación se utilizó en los primeros 5 días *[consulte Dosis y administración (2.1)]*. A los sujetos se les permitió recibir dosis estables de metotrexato concomitante [MTX (≤ 25 mg/semana)], sulfasalazina [SSZ (≤ 2 g/día)], leflunomida [LEF (≤ 20 mg/día)], corticosteroides orales de dosis baja (equivalentes a ≤ 10 mg de prednisona al día) o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) durante el ensayo. Las asignaciones de tratamiento se estratificaron en función del uso de DMARD de moléculas pequeñas al inicio del estudio en los ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3. Hubo una estratificación adicional del área de superficie corporal (BSA) > 3% con psoriasis en el ensayo PsA-3. Se excluyeron los sujetos que presentaron fracasos terapéuticos de > 3 agentes para PsA (moléculas pequeñas o biológicos) o > 1 bloqueador biológico del TNF.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de sujetos que alcanzaron la respuesta 20 del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) en la semana 16. Se recopilaron y analizaron datos de eficacia controlados con placebo hasta la semana 24. Los sujetos cuyos recuentos de articulaciones dolorosas e hinchadas no habían mejorado al menos un 20% se consideraron no respondedores en la semana 16. Los pacientes que no respondieron al placebo se volvieron a aleatorizar 1:1 de manera ciega a OTEZLA 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día siguiendo el esquema de titulación *[consulte Dosis y administración (2.1)]*. Los sujetos en el grupo de OTEZLA continuaron con su tratamiento inicial. En la semana 24, todos los sujetos restantes que recibían placebo se volvieron a aleatorizar a 20 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día.

Se inscribieron sujetos con subtipos de PsA en los tres ensayos, incluidos poliartritis simétrica (62,0%), oligoartritis asimétrica (27,0%), artritis de la articulación interfalángica distal (DIP) (6,0%), artritis mutilante (3,0%) y espondilitis predominante (2,1%). La mediana de la duración de la enfermedad PsA fue de 5 años. Los sujetos recibieron tratamiento concomitante con al menos un DMARD (65,0%), MTX (55,0%), SSZ (9,0%), LEF (7,0%), corticosteroides orales de dosis baja (14,0%) y NSAID (71,0%). Solo se informó un tratamiento previo con DMARD de moléculas pequeñas en el 76,0% de los sujetos y un tratamiento previo con DMARD biológicos en el 22,0% de los sujetos, lo que incluye un 9,0% que no había respondido al tratamiento previo con DMARD biológicos.

<u>Respuesta clínica en sujetos con artritis psoriásica</u>

El porcentaje de sujetos que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en los ensayos PsA-1, PsA-2 y PsA-3 se presenta en la Tabla 6 a continuación. OTEZLA ± DMARD, en comparación con Placebo ± DMARD, causó una mayor mejoría en los signos y síntomas de la artritis psoriásica como lo demuestra la proporción de sujetos con una 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	
N[a]	Placebo ± DMARD N = 168	OTEZLA 30 mg dos veces al día ± DMARD N = 168	Placebo ± DMARD N = 159	OTEZLA 30 mg dos veces al día ± DMARD N = 162	Placebo ± DMARD N = 169	OTEZLA 30 mg dos veces al día ± DMARD N = 167
ACR 20 **Semana 16**	19%	38%[b]	19%	32%[b]	18%	41%[b]
ACR 50 **Semana 16**	6%	16%	5%	11%	8%	15%
ACR 70 **Semana 16**	1%	4%	1%	1%	2%	4%

[a] N es la cantidad de sujetos aleatorizados y tratados.
[b] Significativamente diferente del placebo desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$).

OTEZLA 30 mg dos veces al día provocó una mejora para cada componente de ACR, en comparación con el placebo en la semana 16 del ensayo PsA-1 (Tabla 7). Se observaron resultados coherentes en los ensayos PsA-2 y PsA-3.

Tabla 7. Cambio medio de los componentes de ACR respecto al valor inicial en la semana 16 del ensayo PsA-1

	Placebo (N* = 168)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N* = 168)
Cantidad de articulaciones con dolor[a]		
Tamaño de la muestra	166	164
Nivel inicial	23	23
Cambio medio en la semana 16	-2	-7
Cantidad de articulaciones hinchadas[b]		
Tamaño de la muestra	166	164
Nivel inicial	13	13
Cambio medio en la semana 16	-2	-5
Evaluación del dolor por parte del paciente[c]		
Tamaño de la muestra	165	159
Nivel inicial	61	58
Cambio medio en la semana 16	-6	-14
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente[c]		
Tamaño de la muestra	165	159
Nivel inicial	59	56
Cambio medio en la semana 16	-3	-10

	Placebo (N* = 168)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N* = 168)
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico[c]		
Tamaño de la muestra	158	159
Nivel inicial	55	56
Cambio medio en la semana 16	-8	-19
Puntaje del HAQ-DI[d]		
Tamaño de la muestra	165	159
Nivel inicial	1,2	1,2
Cambio medio en la semana 16	-0,09	-0,2
CRP[e]		
Tamaño de la muestra	166	167
Nivel inicial	1,1	0,8
Cambio medio en la semana 16	0,1	-0,1

Los cambios medios respecto al valor inicial son medias de mínimos cuadrados obtenidas a partir de análisis de covarianza.

[a] Escala 0-78.

[b] Escala 0-76.

[c] VAS = escala analógica visual; 0 = mejor, 100 = peor.

[d] HAQ-DI = cuestionario de evaluación de la salud, índice de discapacidad; 0 = mejor, 3 = peor; mide la capacidad del sujeto para realizar lo siguiente: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

[e] CRP = proteína C reactiva; rango de referencia 00,5 mg/dL.

* N refleja sujetos aleatorizados; la cantidad real de sujetos evaluables para cada punto final puede variar según el momento.

El tratamiento con OTEZLA provocó una mejoría de 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 placebo en el cambio medio respecto al valor inicial para el puntaje del índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (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 PsA1. Las proporciones de pacientes que respondieron al tratamiento con HAQDI (mejora ≥ 0,3 respecto al valor inicial) en la semana 16 para el grupo de OTEZLA 30 mg dos veces al día fueron del 38%, en comparación con el 27% para el grupo de placebo en el ensayo PsA1. Se observaron resultados coherentes en los ensayos PsA2 y PsA3.

14.2 Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos

En dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (PSOR-1 [NCT01194219] y PSOR-2 [NCT01232283]) se inscribieron un total de 1257 sujetos a partir de los 18 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave [afectación del área de superficie corporal (BSA) del ≥ 10%, evaluación global estática del médico (sPGA) de ≥ 3 (enfermedad moderada o grave), puntaje del índice de gravedad y de la zona de psoriasis (PASI) ≥ 12, candidatos para fototerapia o terapia sistémica]. A los sujetos se les permitió usar corticosteroides tópicos de baja potencia en la cara, las axilas y las ingles. A los sujetos con psoriasis en placas en el 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.

El ensayo PSOR-1 inscribió a 844 sujetos y el ensayo PSOR-2 inscribió a 413 sujetos. En ambos ensayos, los sujetos se aleatorizaron 2:1 a 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 alcanzaron un puntaje de la sPGA de limpio (0) o casi limpio (1) en la semana 16. En los dos ensayos, los sujetos tenían entre 18 y 83 años, con una mediana general de edad de 46 años. La afectación media de la superficie corporal (BSA) al inicio del estudio fue del 25,2% (mediana: 21,0%), la puntuación media inicial del PASI fue de 19,1 (mediana: 16,8), y la proporción de sujetos con una puntuación sPGA de 3 (moderada) y 4 (grave) al inicio fue del 70,0% y 29,8%, respectivamente. Aproximadamente el 30% de todos los sujetos había recibido fototerapia previa y el 54% había recibido terapia sistémica o biológica convencional previa para el tratamiento de la psoriasis, mientras que el 37% había recibido terapia sistémica convencional previa y el 30% había recibido terapia biológica previa. Aproximadamente un tercio de los sujetos no había recibido fototerapia previa, terapia sistémica convencional ni terapia biológica. 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 lograron respuestas PASI-75 y un puntaje de la sPGA de limpio (0) o casi limpio (1), se presentan 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)
sPGA[c] de limpio o casi limpio, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)

[a] N es la cantidad de sujetos aleatorizados y tratados.
[b] PASI = índice de área y gravedad de la 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 que se volvieron a aleatorizar a placebo en la semana 32 durante la fase de retirada aleatoria del tratamiento fue de 5,1 semanas.

Psoriasis en placas que afecta el área del cuero cabelludo

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PSOR-3 [NCT03123471]) en 303 sujetos adultos con psoriasis en placas del cuero cabelludo de moderada a grave. Los sujetos inscritos tenían un puntaje de evaluación global del médico del cuero cabelludo (ScPGA) de ≥ 3, una afectación del área de superficie del cuero cabelludo (SSA) de ≥ 20%, una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos una terapia tópica para la psoriasis en placas del cuero cabelludo y psoriasis en placas de moderada a grave (afectación del área de superficie corporal de ≥ 10%, sPGA de ≥ 3 [enfermedad moderada o grave] y puntaje PASI ≥ 12).

Los sujetos se aleatorizaron 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 primario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta de la ScPGA en la semana 16 (definida como un puntaje de la ScPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial en la semana 16). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos con respuesta en la escala numérica de calificación (NRS) de picor en todo el cuerpo (definida como una reducción de ≥ 4 puntos respecto al valor inicial) y la proporción de sujetos con una respuesta en la NRS de picor del cuero cabelludo (definida como una reducción de ≥ 4 puntos respecto al valor inicial).

Los sujetos tenían una edad media de 46,9 años, el 61,7% eran de sexo masculino y el 75,6% eran blancos. Al inicio, el 76,9% de los sujetos tenía psoriasis en placas moderada en el cuero cabelludo (ScPGA de 3), el 23,1% tenía psoriasis en placas grave en el cuero cabelludo (ScPGA de 4), el 71,6% de los sujetos no había recibido tratamiento biológico y el 58,8% había fracasado con 1 o 2 tratamientos tópicos. Al inicio, el puntaje medio de picor en todo el cuerpo en la escala NRS fue de 7,2 y el puntaje medio de picor en el cuero cabelludo en la NRS fue de 6,7, con escalas que iban de 0 a 10. La afectación inicial media del SSA fue del 60,6% y la afectación inicial media del BSA fue del 19,8%.

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

En la Figura 1, se muestra la proporción de sujetos que lograron una respuesta en la NRS de picor en todo el cuerpo en cada visita, mientras que en la Figura 2, se muestra la proporción de sujetos que lograron una respuesta en la NRS de picor en el cuero cabelludo en cada visita.

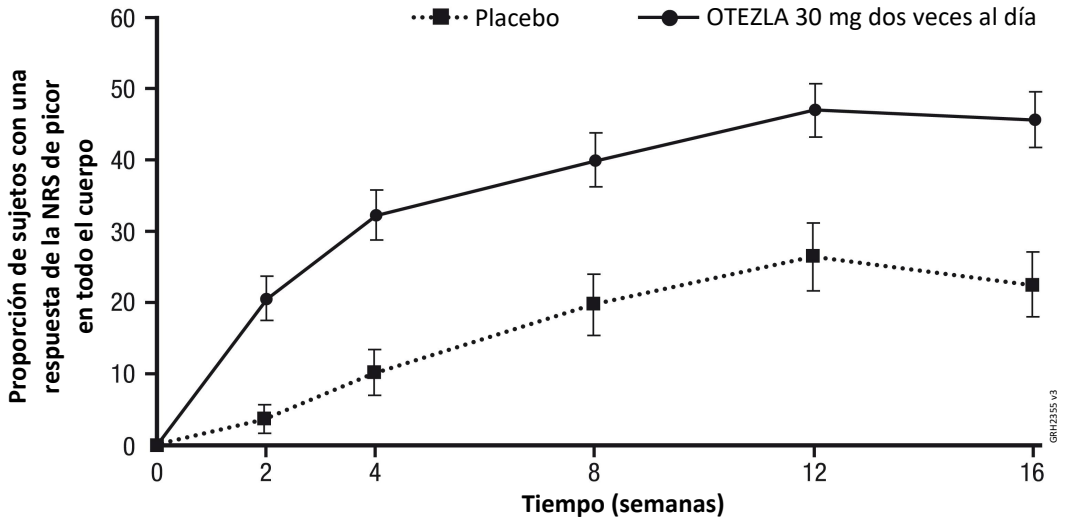
Tabla 9. Resultados de eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas del cuero cabelludo en el ensayo PSOR-3

	Ensayo PSOR-3		
	Placebo	**OTEZLA 30 mg dos veces al día**	**Diferencia del tratamiento[a,b] (IC del 95%[c])**
Cantidad de sujetos aleatorizados	**N = 102**	**N = 201**	
Respuesta de la ScPGA[d]	13,7%	43,3%	29,6% (19,5%; 39,7%)
Cantidad de sujetos con un puntaje inicial de la NRS de picor en todo el cuerpo ≥ 4	**N = 94**	**N = 185**	
Respuesta de la NRS de picor en todo el cuerpo	22,5%	45,5%	23,0% (11,5%, 34,6%)
Cantidad de sujetos con un puntaje inicial de la NRS de picor en el cuero cabelludo ≥ 4	**N = 90**	**N = 175**	
Respuesta de la NRS de picor en el cuero cabelludo	21,1%	47,1%	26,2% (13,9%, 38,5%)

[a] OTEZLA-Placebo.
[b] La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento en los puntajes iniciales de la ScPGA con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.
[c] IC = intervalo de confianza.

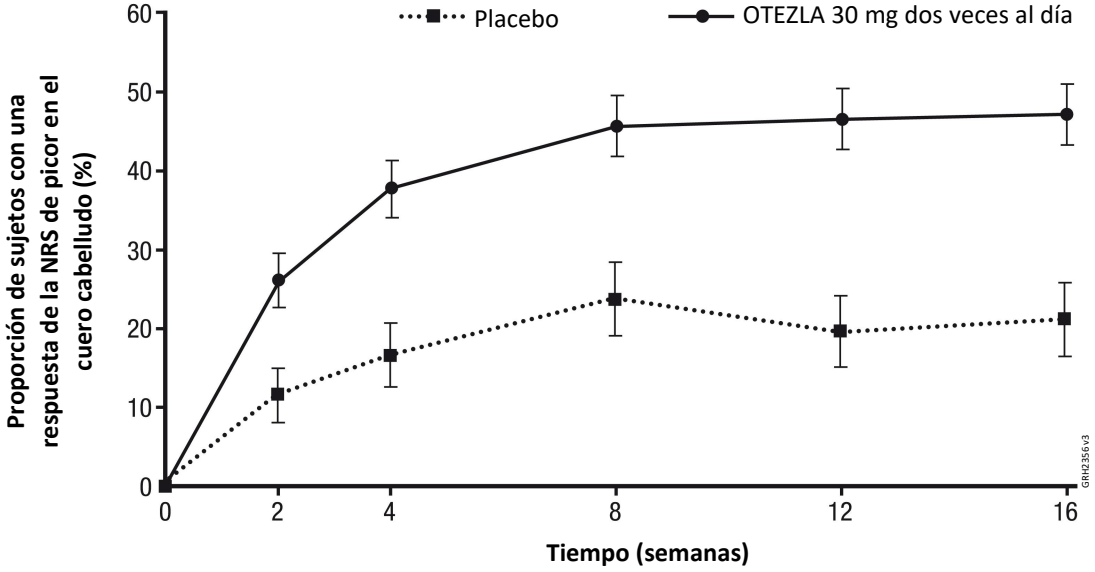
[d] Puntaje de la ScPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial.

Figura 1. Proporción (± SE) de sujetos que alcanzaron una respuesta de la NRS de picor en todo el cuerpo hasta la semana 16



NRS = escala de calificación numérica; SE = error estándar

Figura 2. Proporción (± SE) de sujetos que alcanzaron una respuesta de la NRS de picor en el cuero cabelludo hasta la semana 16



NRS = escala de calificación numérica; SE = error estándar

<u>Psoriasis en placas que afecta el área genital</u>

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PSOR-5 [NCT03777436]) en 289 sujetos adultos con psoriasis en placas del área genital de moderada a grave. Los sujetos presentaron un puntaje global médico estático modificado de los genitales (sPGA-G) de ≥ 3 (moderado o grave),

puntaje de la sPGA ≥ 3 (moderado o grave) y tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a la terapia tópica para el tratamiento de la psoriasis en placas del área genital.

Los sujetos se aleatorizaron 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 de placebo pasó a recibir OTEZLA y el grupo de OTEZLA permaneció con el medicamento hasta la semana 32. El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA-G modificada (definida como un puntaje de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial) en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA (definida como un puntaje de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial) en la semana 16 y la proporción de sujetos que lograron al menos una mejora de 4 puntos en la escala de calificación numérica de picor de psoriasis genital (GPI-NRS) de 11 puntos dentro de la escala de síntomas de psoriasis genital (GPSS) en la semana 16, entre sujetos con un puntaje de la GPI-NRS inicial de ≥ 4.

Los sujetos tenían entre 18 y 81 años, con una mediana de edad de 44 años. Las proporciones de sujetos con un puntaje de la sPGA-G modificado de 3 (moderado) y 4 (grave) en el inicio fueron del 86,9% y del 13,1%, respectivamente. Las proporciones de sujetos con un puntaje de la sPGA de 3 (moderado) y 4 (grave) en el inicio fueron del 88,6% y del 11,1%, respectivamente. La afectación del BSA inicial fue < 10% para el 57,4% de los sujetos y ≥ 10% para el 42,6% de los sujetos. El puntaje inicial medio de GPI-NRS fue de 6,5. Del total de sujetos inscritos, el 78,9% no había recibido terapia sistémica convencional previa y el 84,4% no había recibido tratamientos biológicos previamente.

Las proporciones de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA-G modificada, respuesta de la sPGA y respuesta de la GPI-NRS se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas del 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 aleatorizados	**N = 146**	**N = 143**	
Respuesta de la sPGA-G modificada[d]	19,5%	39,6%	20,1% (9,2%; 30,9%)
Respuesta de la sPGA[e]	6,9%	22,2%	15,2% (6,9%; 23,6%)

	Ensayo PSOR-5		
	Placebo	**OTEZLA 30 mg dos veces al día**	**Diferencia del tratamiento[a,b] (IC del 95%)[c]**
Cantidad de sujetos con un puntaje inicial de GPI-NRS ≥ 4	**N = 121**	**N = 122**	
Respuesta de GPI-NRS[f]	19,6%	47,3%	27,4% (15,4%; 39,3%)

[a] OTEZLA-Placebo.
[b] La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento entre los estratos de BSA (BSA< 10% o ≥ 10%) con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.
[c] IC = intervalo de confianza.
[d] Puntaje de la sPGA-G modificado de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial. La escala de la sPGA-G se modificó de una escala de 6 puntos a 5 puntos, que va de 0 (limpio) a 4 (grave), para evaluar la gravedad de los 3 signos principales de la psoriasis genital: eritema, descamación y elevación de la placa.
[e] Puntaje de la sPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial.
[f] Reducción del puntaje GPI-NRS de ≥ 4 puntos respecto al valor inicial.

14.3 Psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes pediátricos

Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PSOR-6 [NCT03701763]) en 245 sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad (inclusive) con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Los sujetos tenían un puntaje de la sPGA de ≥ 3 (enfermedad moderada o grave), afectación del BSA de ≥ 10% y un puntaje del PASI de ≥ 12, con una psoriasis que no estaba controlada adecuadamente o que no era apropiada para el tratamiento tópico. A los sujetos se les permitió usar corticosteroides tópicos débiles o de baja potencia en la cara, las axilas y las ingles, y humectantes cutáneos sin medicación solo para las lesiones corporales.

Los sujetos se aleatorizaron 2:1 para recibir OTEZLA (n = 163) o placebo (n = 82) durante 16 semanas. Los sujetos con un peso inicial de entre 20 kg y < 50 kg recibieron OTEZLA 20 mg dos veces al día o placebo dos veces al día, y los sujetos con un peso inicial ≥ 50 kg recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. En la semana 16, el grupo de placebo pasó a recibir OTEZLA (con una dosis basada en el peso inicial) y el grupo de OTEZLA permaneció con el medicamento (según su asignación de dosis original) hasta la semana 52. El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA (definida como un puntaje de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial) en la semana 16. El criterio de valoración secundario clave fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta PASI-75 (una reducción de al menos el 75% en el puntaje del PASI respecto al valor inicial) en la semana 16.

Los sujetos inscritos tenían entre 6 y 17 años, con una mediana de edad de 13 años; el 41,2% de los sujetos tenía entre 6 y 11 años y el 58,8% de los sujetos tenía entre 12 y 17 años. Del total de sujetos inscritos, el 52,2% era de sexo femenino. En cuanto a la raza, el 86,9% eran blancos, el 3,7% eran asiáticos, el 3,3% eran negros o afroamericanos, el 0,8% eran indígenas americanos o nativos de Alaska y el 5,3% no se informó o se desconocía su identidad. En cuanto al grupo étnico, el 81,6% de los sujetos se identificó como no hispanos o latinos, el 13,1% se identificó como hispanos o latinos y el 5,3% no se informó o se desconocía su origen. La afectación media inicial del BSA fue del 31,5% (mediana del 26,0%), el puntaje del PASI inicial medio fue de 19,8 (mediana de 17,2) y las proporciones de sujetos con un puntaje de sPGA de 3 (moderado) y 4 (grave) al inicio fueron del 75,5% y del 24,5%, respectivamente.

Del total de sujetos inscritos, el 82,9% no había recibido terapia sistémica convencional previa y el 94,3% no había recibido tratamientos biológicos previamente.

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

Las proporciones de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA y una 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 entre 6 y 17 años y 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 aleatorizados	**N = 82**	**N = 163**	
Respuesta de la 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 que pesaban ≥ 50 kg recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día y los sujetos que pesaban entre 20 kg y < 50 kg recibieron OTEZLA 20 mg dos veces al día.
[b] OTEZLA-Placebo.
[c] La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento en los estratos de edad de referencia (de 6 a 11 años o de 12 a 17 años) con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.
[d] IC = intervalo de confianza.
[e] Puntaje de la sPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial.
[f] Una reducción de al menos el 75% en el puntaje del PASI respecto al valor inicial.

14.4 Psoriasis en placas de leve a moderada en adultos

Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PSOR-4 [NCT03721172]) en 595 sujetos adultos con psoriasis en placas de leve a moderada (afectación del BSA del 2% al 15%, puntaje de la sPGA de 2 a 3 [enfermedad leve o moderada] y puntaje de PASI de 2 a 15). Los sujetos inscritos tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a al menos una terapia tópica y no habían recibido terapia biológica previa. A los sujetos se les permitió usar emolientes no medicados para las lesiones en áreas del cuerpo que no fueran el cuero cabelludo y champús no medicados para las lesiones en el cuero cabelludo.

Los sujetos se aleatorizaron 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 de placebo pasó a recibir OTEZLA y el grupo de OTEZLA permaneció con el medicamento hasta la semana 32. El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA (definida como un puntaje de sPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial) en la semana 16. Los sujetos con enfermedad leve (sPGA = 2 al inicio) debían estar limpios (sPGA = 0) para lograr una respuesta de la sPGA. Otros criterios de valoración evaluados incluyen la proporción de sujetos con una respuesta de la NRS de picor en todo el cuerpo (definida como una reducción de ≥ 4 puntos desde el valor inicial) en la semana 16 entre sujetos con una NRS de picor en todo el cuerpo inicial ≥ 4 y la proporción de sujetos con una respuesta de la ScPGA (definida como un puntaje de la

ScPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial) en la semana 16 entre sujetos con un puntaje de la ScPGA inicial ≥ 2.

Los sujetos tenían entre 18 y 85 años, con una mediana general de edad de 50 años. La afectación media inicial del BSA fue del 6,4%, el puntaje del PASI inicial medio fue de 6,5 y las proporciones de sujetos con un puntaje de la sPGA de 2 (leve) y 3 (moderado) al inicio fueron del 30,6% y del 69,4%, respectivamente.

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

Las proporciones de sujetos que lograron una respuesta de la sPGA, una respuesta de la NRS de picor en todo el cuerpo y una respuesta de la ScPGA en la semana 16 se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados de 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 aleatorizados	**N = 298**	**N = 297**	
Respuesta de la sPGA[d]	4,1%	21,6%	17,5% (12,2%; 22,8%)
Cantidad de sujetos con un puntaje inicial de la NRS de picor en todo el cuerpo ≥ 4	**N = 249**	**N = 253**	
Respuesta de la NRS de picor en todo el cuerpo[e]	18,6%	43,2%	24,7% (16,5%; 32,8%)
Cantidad de sujetos con un puntaje inicial de la ScPGA ≥ 2	**N = 199**	**N = 212**	
Respuesta de la ScPGA[f]	16,6%	44,0%	27,4% (18,6%; 36,3%)

[a] OTEZLA-Placebo.
[b] La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento en los puntajes iniciales de la sPGA con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.
[c] IC = intervalo de confianza.
[d] Puntaje de la sPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial.
[e] Reducción del puntaje de la NRS de picor en todo el cuerpo de ≥ 4 puntos respecto al valor inicial.
[f] Puntaje de la ScPGA de limpio [0] o casi limpio [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto al valor inicial.

14.5 Úlceras orales en adultos asociadas con la enfermedad de Behçet

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (BCT-002 [NCT02307513]), se inscribieron un total de 207 sujetos adultos con BD con úlceras orales activas. Los sujetos habían recibido previamente al menos un medicamento no biológico para BD y eran candidatos para terapia sistémica. Los sujetos cumplieron los criterios del Grupo de Estudio Internacional (ISG) para BD. Los sujetos tenían al menos 2 úlceras orales en el momento de la selección y al menos 2 úlceras orales en el momento de la aleatorización y sin afectación activa de órganos principales en ese momento. No se permitió el tratamiento concomitante para BD.

Los sujetos se aleatorizaron 1:1 para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día (n = 104) o placebo (n = 103) durante 12 semanas. Después de la semana 12, todos los sujetos recibieron OTEZLA 30 mg dos veces al día.

La eficacia se evaluó en función del número y el dolor de las úlceras orales.

Los sujetos tenían entre 19 y 72 años, con una edad media de 40 años. La duración media de BD fue de 6,84 años. Todos los sujetos tenían antecedentes de úlceras orales recurrentes que actualmente estaban activas. Los sujetos tenían antecedentes de lesiones cutáneas (98,6%), úlceras genitales (90,3%), manifestaciones musculoesqueléticas (72,5%), manifestaciones oculares (17,4%), sistema nervioso central (9,7%), manifestaciones gastrointestinales (GI) (9,2%) y compromiso vascular (1,4%). Los recuentos iniciales medios de úlceras orales fueron de 4,2 y 3,9 en los grupos de OTEZLA y placebo, respectivamente.

Medidas de las úlceras orales

Las mejoras en las medidas de las úlceras orales en la semana 12 se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Respuesta clínica de las úlceras orales en la semana 12 en sujetos adultos con BD en el ensayo BCT-002 (población ITT[a])

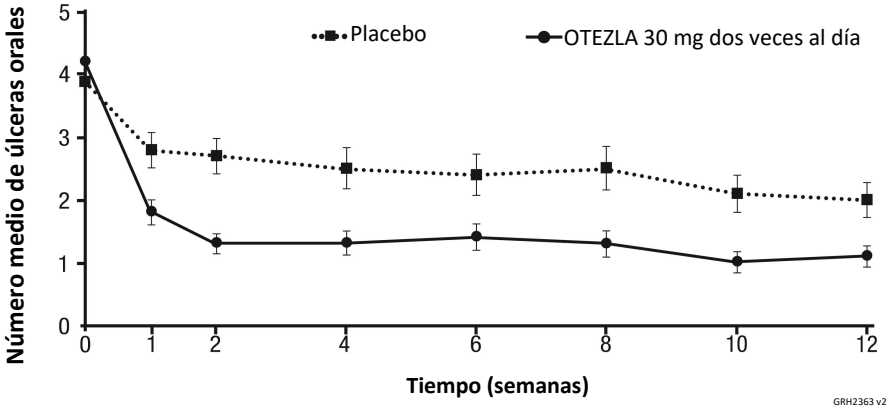
Criterio de valoración	Placebo N = 103	OTEZLA 30 mg dos veces al día N = 104	Diferencia del tratamiento[b] (IC del 95%[c])
Cambio[d] respecto al valor inicial en el dolor de las úlceras orales medido por VAS[e] en la semana 12	–18,7	–42,7	–24,1 (–32,4; –15,7)
Proporción[f] de sujetos que lograron una respuesta completa a la úlcera oral (sin úlcera oral) en la semana 12	22,3%	52,9%	30,6%[g] (18,1%; 43,1%)
Proporción[f] de sujetos que lograron una respuesta completa a la úlcera oral (sin úlcera oral) en la semana 6, y que permanecieron sin úlcera oral durante al menos 6 semanas adicionales durante la fase de tratamiento controlada 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])
Número promedio diario[h,i] de úlceras orales durante la fase de tratamiento de 12 semanas controlado con placebo.	2,6	1,5	−1,1 (−1,6; −0,7)

[a] ITT = intención de tratar.
[b] OTEZLA-Placebo.
[c] IC = intervalo de confianza.
[d] Los cambios medios respecto al valor inicial son medias de mínimos cuadrados del modelo de efectos mixtos para medidas repetidas, ajustando por sexo, región y dolor inicial de las úlceras orales medido mediante la escala visual analógica.
[e] VAS = escala visual analógica; 0 = sin dolor, 100 = el peor dolor posible.
[f] Los sujetos para quienes no hay datos disponibles para determinar el estado de respuesta se consideran no respondedores.
[g] La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento en los 4 estratos de factores combinados de sexo y región con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.
[h] Los promedios diarios medios son promedios de mínimos cuadrados del análisis de covarianza, después de ajustar por sexo, región y número inicial de úlceras orales.
[i] Basado en los recuentos de úlceras orales medidos al inicio y en las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12.

En la Figura 3, se muestra el número medio de úlceras orales para cada grupo de tratamiento en cada visita, mientras que en la Figura 4 se muestra el dolor medio de las úlceras orales en una escala analógica visual para cada grupo de tratamiento en cada visita.

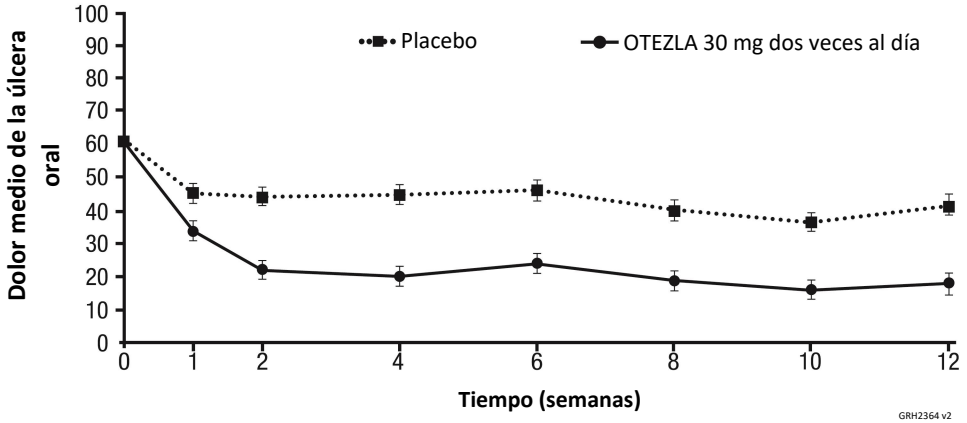
Figura 3. Número medio (± SE) de úlceras orales por punto temporal hasta la semana 12 (población ITT)



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. Dolor medio (± SE) de úlcera oral en una escala analógica visual por punto temporal hasta 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 oral se evaluó mediante una escala visual analógica de 100 mm, en la que 0 = sin dolor y 100 = el peor dolor posible. Los puntajes iniciales medios de dolor en la escala visual analógica fueron de 61,2 y 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 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OTEZLA está disponible como comprimidos recubiertos con forma de diamante, en las siguientes concentraciones de dosis: comprimido rosa de 10 mg grabado con “APR” en un lado y “10” en el otro; comprimido marrón de 20 mg grabado con “APR” en un lado y “20” en el otro; comprimido beige de 30 mg grabado con “APR” en un lado y “30” en el otro.

Los comprimidos se suministran en las concentraciones y configuraciones del paquete que se enumeran en la Tabla 14.

Tabla 14. Configuraciones del paquete de OTEZLA

Configuración del paquete	Concentración del comprimido	Número de NDC
Configuraciones para la dosis de 30 mg BID		
Paquete inicial con tratamiento para 28 días	Paquete con ampolla de 55 comprimidos que incluye comprimidos para titulación y dosis de mantenimiento: 4 comprimidos (10 mg cada uno), 4 comprimidos (20 mg cada uno) y 47 comprimidos (30 mg cada uno)	55513-369-55

Configuración del paquete	Concentración del comprimido	Número de NDC
Frasco con 60 unidades	30 mg	55513-137-60
Configuraciones para la dosis de 20 mg BID		
Paquete inicial con tratamiento para 28 días	Paquete con ampolla de 55 comprimidos que incluye comprimidos para titulación y dosis de mantenimiento: 4 comprimidos (10 mg cada uno) y 51 comprimidos (20 mg cada uno)	55513-508-55
Frasco con 60 unidades	20 mg	55513-497-60

OTEZLA XR está disponible en comprimidos recubiertos redondos biconvexos rosas de 75 mg de liberación prolongada con la inscripción "APR 75" impresa en negro en un lado y un orificio o marca en un lado del comprimido, que puede o no estar visible.

Los comprimidos se suministran en las concentraciones y configuraciones del paquete que se enumeran en la Tabla 15.

Tabla 15. Configuraciones del paquete de OTEZLA XR

Configuración del paquete	Concentración del comprimido	Número de NDC
Paquete inicial con tratamiento para 28 días	Paquete de titulación con ampolla de 41 comprimidos que incluye comprimidos para titulación y dosis de mantenimiento: **OTEZLA:** 4 comprimidos (10 mg cada uno), 4 comprimidos (20 mg cada uno) y 19 comprimidos (30 mg cada uno) y **OTEZLA XR:** 14 comprimidos (75 mg cada uno)	55513-516-41
Frascos de 30	**OTEZLA XR**: 30 comprimidos (75 mg cada uno)	55513-519-30

Almacenamiento y manipulación

Almacene los comprimidos de OTEZLA a menos de 30 °C (86 °F).

Almacene los comprimidos de OTEZLA XR entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten variaciones de temperatura entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES

- *Instrucciones para la administración*
  Indique a los pacientes que tomen OTEZLA/OTEZLA XR solo según las indicaciones *[consulte Dosis y administración (2.1 y 2.3)]*. Indique a los pacientes que tomen OTEZLA/OTEZLA XR con o sin alimentos. Indique a los pacientes que traguen los comprimidos enteros y que no los trituren, partan ni mastiquen antes de tragarlos *[consulte Dosis y administración (2.4)]*.

- *Hipersensibilidad*
  Informe a los pacientes que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad después de la administración de OTEZLA/OTEZLA XR. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan síntomas de una reacción alérgica *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

- *Diarrea, náuseas y vómitos*
  Informe a los pacientes sobre las posibles complicaciones de diarrea intensa, náuseas o vómitos e indíqueles que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan estas reacciones adversas, especialmente si el paciente tiene 65 años o más *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

- *Depresión*
  Informe a los pacientes que el tratamiento con OTEZLA/OTEZLA XR está asociado con una mayor incidencia de depresión. Indique a los pacientes, a sus cuidadores y a sus familiares que deben estar atentos a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas u otros cambios de humor y que, si se producen dichos cambios, se comuniquen con su proveedor de atención médica *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

- *Disminución de peso*
  Informe a los pacientes que el tratamiento con OTEZLA/OTEZLA XR está asociado con una posible pérdida de peso. Indique a los pacientes o cuidadores que deben controlar regularmente su peso o el de su hijo y, si se produce una pérdida de peso inexplicable o clínicamente significativa, deben comunicarse con su proveedor de atención médica para que evalúe la pérdida de peso *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

- *Embarazo*
  Informe a las pacientes embarazadas y a las pacientes en edad fértil sobre el posible riesgo para el feto. Recomiende a las pacientes que informen a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

- *Recubrimiento residual del comprimido*
  Los pacientes que reciben OTEZLA XR pueden notar que un recubrimiento inerte de la tableta pasa a las heces o a través de una colostomía. Se debe informar a los pacientes que el medicamento activo ya se absorbió en el momento en que el paciente ve el recubrimiento inerte del comprimido.

OTEZLA® (apremilast) comprimidos
OTEZLA XR™ (apremilast) comprimidos de liberación prolongada
Fabricado para:
Amgen Inc.
Thousand Oaks, CA 91320-1799 EE. UU.

OTEZLA® y OTEZLA XR™ son marcas comerciales de Amgen Inc.

https://pat.amgen.com/otezla

© 2014-2021, 2023-2025 Amgen Inc. Todos los derechos reservados.

<número de pieza> v10