

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 306/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5.1 Data : 25/07/2025

**APREMILAST DAY ZERO**

(Apremilast 10 mg, 20 mg, 30 mg compresse rivestite con film)

**Titolare AIC: Day Zero ehf**

**Numero di AIC: 051353**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per APREMILAST DAY ZERO. In esso viene spiegato come APREMILAST DAY ZERO è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare APREMILAT DAY ZERO.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di APREMILAST DAY ZERO i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) COS’È APREMILAST DAY ZEROE A COSA SERVE?**

APREMILAST DAY ZERO è un medicinale contenente il principio attivo apremilast ed è disponibile come:

compresse rivestite con film, confezioni contenenti 10 mg + 20 mg + 30 mg (confezione di inizio trattamento), e 30 mg di principio attivo.

APREMILAST DAY ZERO è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, OTEZLA, autorizzato in Italia da almeno 8 anni. APREMILAST DAY ZERO può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.  Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/> è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di OTEZLA.

APREMILAST DAY ZERO è usato per il trattamento degli adulti affetti dalle seguenti malattie:

* **Artrite psoriasica attiva** – se non è possibile utilizzare un altro tipo di medicinali chiamati “farmaci antireumatici modificanti la malattia” (DMARDs) o se il trattamento con uno di questi medicinali è stato tentato, ma non è stato efficace.
* **Psoriasi a placche cronica da moderata a grave** – se non è possibile usare uno dei trattamenti seguenti o se uno di questi trattamenti è stato tentato, ma non è stato efficace:
* fototerapia – un trattamento in cui certe aree della pelle sono esposte alla luce ultravioletta
* terapia sistemica – un trattamento che interessa l’intero organismo anziché solo un’area, come “ciclosporina”, “metotrexato” o “psoralene”.
* **Malattia di Behçet (BD)** - per il trattamento delle ulcere della bocca che è un problema comune per le persone con questa malattia.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO APREMILAST DAY ZERO?**

APREMILAST DAY ZERO può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti dermatologo, reumatologo, internista con ricetta limitativa ripetibile.

La dose raccomandata di apremilast è di 30 mg, assunta per via orale, due volte al giorno. È previsto uno schema di titolazione iniziale.

Nei pazienti con gravi problemi al rene il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non è raccomandato nella popolazione pediatrica in quanto non sono disponibili dati sull’uso in questa fascia di età.

Le compresse devono essere assunte intere preferibilmente con acqua, con o senza cibo.indipendentemente dai pasti, circa alla stessa ora ogni giorno: una compressa alla mattina e una compressa alla sera.

**3) COME FUNZIONA APREMILAST DAY ZERO?**

APREMILAST DAY ZERO, il cui codice ATC è L04AA32 contiene il principio attivo Apremilast che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati “inibitori della fosfodiesterasi 4”, che aiutano a ridurre l’infiammazione.

**4) COME È STATO STUDIATO APREMILAST DAY ZERO?**

APREMILAST DAY ZERO è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di APREMILAST DAY ZERO è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di APREMILAST DAY ZERO sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento OTEZLA. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

Per i dosaggi da 10 e 20 mg è stata dimostrata l’equivalenza farmaceutica tramite studi comparativi di equivalenza farmaceutica in accordo alle linee guida applicabili.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI APREMILAST DAY ZERO?**

APREMILAST DAY ZERO è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ APREMILAST DAY ZERO È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento, i benefici di APREMILAST DAY ZERO sono superiori ai rischi individuati. AIFA ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI APREMILAST DAY ZERO?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a APREMILAST DAY ZERO.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A APREMILAST DAY ZERO**

**L’11 luglio 2025** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di APREMILAST DAY ZERO.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con APREMILAST DAY ZERO si può leggere il foglio illustrativo (https://medicinali.aifa.gov.it) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 22/10/2025

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Day Zero ehf l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale APREMILAST DAY ZERO **l’11 luglio 2025.**

APREMILAST DAY ZERO può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti dermatologo, reumatologo, internista con ricetta limitativa ripetibile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art.10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (generic application).

APREMILAST DAY ZERO è un medicinale contenente un principio attivo apremilast noto e presente nel medicinale di riferimento Otezla autorizzato in Italia da più di 8 anni.

APREMILAST DAY ZERO, il cui codice ATC è L04AA32, contiene il principio attivo apremilast, un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4). Apremilast agisce a livello intracellulare per modulare una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori. La PDE4 è una PDE specifica per l’adenosina monofosfato ciclico (cAMP) ed è la PDE dominante nelle cellule infiammatorie. L’inibizione della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di cAMP, che a sua volta provoca una sottoregolazione della risposta infiammatoria modulando l’espressione di TNF-α, IL-23, IL-17 e altre citochine infiammatorie. L’AMP ciclico modula inoltre i livelli di citochine antinfiammatorie, come IL-10. Questi mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori sono coinvolti nell’artrite psoriasica e nella psoriasi.

APREMILAST DAY ZERO è utilizzato per

Artrite psoriasica

Apremilast Day Zero, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs), è indicato per il trattamento dell’artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

Psoriasi

Apremilast Day Zero è indicato per il trattamento della psoriasi (PSOR) cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).

Malattia di Behçet

Apremilast Day Zero è indicato per il trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test APREMILAST DAY ZERO e quelli del medicinale di riferimento OTEZLA.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Per i dosaggi da 10 e 20 mg è stata dimostrata l’equivalenza farmaceutica tramite studi comparativi di equivalenza farmaceutica in accordo alle linee guida applicabili.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto APREMILAST DAY ZERO contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Apremilast**

Denominazione chimico *N*-[2-[(1*S*)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1*H*-isoindol-4-yl] acetamide

Struttura:



Formula molecolare: C22H24N2O7S

Peso molecolare: 460**.**5 g/mol

CAS: [608141-41-9]

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato la documentazione sotto forma di Active Substance Master File (ASMF).

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

APREMILAST DAY ZERO è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10, 20 e 30 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato, Ipromellosa (E464), Titanio biossido (E171), Macrogol, Ossido di ferro rosso (E172)

Apremilast Day Zero 20 mg compresse rivestite con film contengono anche ossido di ferro giallo (E172).

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per i diversi dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, dati adeguati per la qualità degli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

APREMILAST DAY ZERO è confezionato in blister PVC/PCTFE/PVC/AL/PET/carta divisibile per dose unitaria Sono state fornite adeguate informazioni relative al confezionamento primario.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

La qualità di APREMILAST DAY ZERO è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico APREMILAST DAY ZERO è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto APREMILAST DAY ZERO contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento OTEZLA è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

1. **ASPETTI CLINICI**

APREMILAST DAY ZERO è utilizzato per

Artrite psoriasica

Apremilast Day Zero, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs), è indicato per il trattamento dell’artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

Psoriasi

Apremilast Day Zero è indicato per il trattamento della psoriasi (PSOR) cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).

Malattia di Behçet

Apremilast Day Zero è indicato per il trattamento di pazienti adulti con ulcere orali associate alla malattia di Behçet (BD) che sono candidati alla terapia sistemica.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di APREMILAST DAY ZERO è ben conosciuta. APREMILAST DAY ZERO contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento OTEZLA, autorizzato in Italia da più di 8 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di APREMILAST DAY ZERO e quelli del medicinale di riferimento OTEZLA.

Lo studio, n. BE-2034-20, era uno studio di bioequivalenza a dose singola, in aperto, randomizzato, a due vie crossover, che ha previsto la somministrazione di compresse di apremilast da 30 mg in soggetti adulti sani a digiuno.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Trattamento** | **AUC0-t**  **ng/ml/h** | **Cmax**  **ng/ml** | **tmax**  **h** |
| **Test** | 2895.10 | 334.54 | 3.00 [0.67-5.02] |
| **Reference** | 3034.12 | 360.34 | 2.50 [0.67-5.00] |
| **\*Ratio (90% CI)** | 95.42 **(92.13 – 98.82%)** | 92.84 **(89.47 – 96.33%)** | - |
| **AUC0-t** Area sotto la curva dal tempo zero al tempo t  **Cmax** Concentrazione plasmatica massima  **tmax** Tempo al picco di concentrazione plasmatica | | | |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel *range* di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

I risultati dello studio di bioequivalenza n. BE-2034-20, condotto con il dosaggio da 30 mg può essere estrapolato agli altri dosaggi da 10 e 20 mg, in quanto sono stati soddisfatti i requisiti per la concessione del *waiver* di cui al paragrafo 4.1.6 della linea guida *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* CPMP/EWP/QWP/98 rev.1/Corr\*\*.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di APREMILAST DAY ZERO è ben conosciuto.

Pertanto dal punto di vista clinico APREMILAST DAY ZERO è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio per l’utilizzo nelle indicazioni sopra riportate.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di <denominazione medicinale>.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Eventi gravi di ipersensibilità  Suicidalità  Gravi eventi di depressione |
| Rischi importanti potenziali | Vasculite  Tumori maligni  Gravi eventi di ansia e nervosismo  Gravi infezioni incluse infezioni opportunistiche e trasmissioni di infezioni tramite vaccini vivi  MACE (evento maggiore cardiovascolare) e tachiaritmia  Perdita embriofetale prenatale e sviluppo ritardato del feto (ossificazione e peso fetale ridotti) nelle donne in gravidanza esposte ad apremilast. |
| Informazioni mancanti | Sicurezza a lungo termine |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per APREMILAST DAY ZERO si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di APREMILAST DAY ZERO sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di APREMILAST DAY ZERO è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il *bridging report* presentato dalla società è stato ritenuto accettabile essendo stato confrontato con il foglio illustrativo di un altro medicinale avente stesse informazioni sull’efficacia e la sicurezza ed essendo le differenze di stile, font e layout non significative.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di APREMILAST DAY ZERO è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che APREMILAST DAY ZERO e il medicinale di riferimento OTEZLA sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di APREMILAST DAY ZERO è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/>