

Venta bajo receta
Industria Argentina

FACEMIL®

APREMILAST 10 mg, 20 mg y 30 mg

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **FACEMIL® 10 mg** contiene: Apremilast 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Polisorbato 80, Polivinilpirrolidona, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica roja allura (red n° 40).

Cada comprimido de **FACEMIL® 20 mg** contiene: Apremilast 20 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Polisorbato 80, Polivinilpirrolidona, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Cada comprimido de **FACEMIL® 30 mg** contiene: Apremilast 30 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Polisorbato 80, Polivinilpirrolidona, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo.
Código ATC: L04AA32

INDICACIONES

Artritis Psoriásica

FACEMIL®, sólo o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), está indicado para el tratamiento de la Artritis Psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Psoriasis

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacodinámicas

En los estudios clínicos en pacientes con Artritis Psoriásica, Apremilast moduló en forma significativa, aunque sin inhibir por completo, los niveles de proteínas plasmáticas de IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 y TNF- α . Tras 40 semanas de tratamiento con Apremilast, se observó una disminución en los niveles de proteínas plasmáticas de IL-17 e IL-23, y un aumento de IL-10. En los ensayos clínicos en pacientes con Psoriasis, Apremilast disminuyó el grosor epidérmico de la piel lesionada, la infiltración celular inflamatoria y la expresión de los genes proinflamatorios, incluidos aquellos que codifican para el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8.

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis Psoriásica

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Apremilast en 3 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (Estudios clínicos 1, 2 y 3) de diseño similar en pacientes adultos con Artritis Psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAMES de molécula pequeña o biológicos. Un total de 1493 pacientes fueron aleatorizados y tratados con placebo, 20 mg de Apremilast o 30 mg de Apremilast, administrado por vía oral dos veces al día (2 v/d).

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

Basándose en el diseño del estudio, los pacientes cuyos recuentos de articulaciones dolorosas e inflamadas no habían mejorado como mínimo en un 20% fueron considerados no respondedores en la semana 16. Los pacientes tratados con placebo que fueron considerados no respondedores fueron reasignados aleatoriamente en una proporción 1:1, de forma enmascarada, a 20 mg o a 30 mg de Apremilast 2 v/d o con 30 mg de Apremilast 2 v/d.

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

El tratamiento con Apremilast produjo mejorías significativas en los signos y síntomas de la Artritis Psoriásica, como determinaron los criterios de respuesta ACR20, en comparación con el placebo, en la semana 16. La proporción de pacientes con ACR20/50/70 (respuestas en los Estudios clínicos 1, 2 y 3 y los datos agrupados de los Estudios clínicos 1, 2 y 3) con 30 mg de Apremilast 2 v/d en la semana 16, se muestran en la **Tabla 1**. Las respuestas ACR20/50/70 se mantenían en la semana 24.

Entre los pacientes que inicialmente fueron aleatorizados al tratamiento con 30 mg de Apremilast 2 v/d, las tasas de respuesta ACR20/50/70 se mantuvieron hasta la semana 52 en los Estudios clínicos agrupados 1, 2 y 3 (ver **Figura 1**).

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

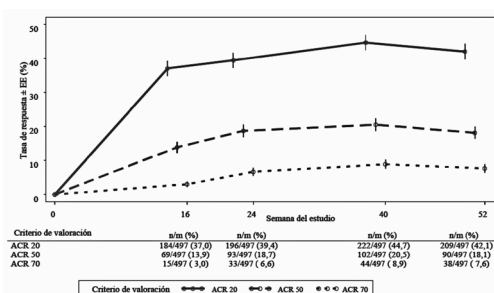
| n° | Estudio Clínico 1 | | Estudio Clínico 2 | | Estudio Clínico 3 | | Agrupados | |
|------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| | Placebo \pm FAMES | Apremilast 30 mg 2 v/d \pm FAMES | Placebo \pm FAMES | Apremilast 30 mg 2 v/d \pm FAMES | Placebo \pm FAMES | Apremilast 30 mg 2 v/d \pm FAMES | Placebo \pm FAMES | Apremilast 30 mg 2 v/d \pm FAMES |
| | n=168 | n=168 | n=159 | n=162 | n=169 | n=167 | n=496 | n=497 |
| ACR20* | | | | | | | | |
| Semana 16 | 19,0% | 38,1%** | 18,9% | 32,1%* | 18,3% | 40,7%** | 18,8% | 37,0%** |
| ACR50 | | | | | | | | |
| Semana 16 | 6,0% | 16,1%* | 5,0% | 10,5% | 8,3% | 15,0% | 6,5% | 13,9%** |
| ACR70 | | | | | | | | |
| Semana 16 | 1,2% | 4,2% | 0,6% | 1,2% | 2,4% | 3,6% | 1,4% | 3,0% |

* p \leq 0,01 para Apremilast frente a placebo.

** p \leq 0,001 para Apremilast frente a placebo.

n es el número de pacientes aleatorizados y tratados

Figura 1: Proporción de respondedores ACR20/50/70 hasta la semana 52 en el análisis agrupado de los Estudios clínicos 1, 2 y 3 (NRI*)



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

Entre los 497 pacientes inicialmente aleatorizados a 30 mg de Apremilast dos veces al día, 375 (75%) pacientes seguían con este tratamiento en la semana 52. En estos pacientes, las respuestas ACR20/50/70 en la semana 52 fueron del 57%, 25% y 11%, respectivamente.

Las respuestas observadas en el grupo tratado con Apremilast fueron similares entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron FAMES de forma concomitante, incluido MTX.

Los pacientes tratados previamente con FAMES o con tratamientos biológicos que recibieron Apremilast alcanzaron una mayor respuesta ACR20 en la semana 16, en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

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

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

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

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

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

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

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

Psoriasis

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Apremilast en 2 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (Estudios clínicos 4 y 5), en los que participaron un total de 1257 pacientes con Psoriasis en placas de moderada a grave que tenían un área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés, *Body surface area*) afectada $\geq 10\%$, una puntuación en el índice de gravedad y área de la Psoriasis (PASI por sus siglas en inglés, *Psoriasis Area and Severity Index*) de ≥ 12 , una evaluación global estática del médico (sPGA por sus siglas en inglés, *Static Physician Global Assessment*) ≥ 3 (moderada o grave), y que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

El diseño de los estudios era similar hasta la semana 32. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a 30 mg de Apremilast dos veces al día o a placebo durante 16 semanas (fase controlada con placebo) y desde la semana 16 hasta la 32 todos los pacientes recibieron 30 mg de Apremilast dos veces al día (fase de mantenimiento). Durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado (semanas 32-52), los pacientes originalmente aleatorizados a Apremilast que alcanzaron al menos una disminución del 75% en la puntuación del PASI (PASI-75) (Estudio clínico 4) o una disminución del 50% en la puntuación (PASI-50) (Estudio clínico 5) fueron reasignados aleatoriamente en la semana 32 a placebo o a 30 mg de Apremilast dos veces al día. Los pacientes que fueron reasignados a placebo y que perdieron la respuesta PASI-75 (Estudio clínico 4) o que perdieron el 50% de la mejoría en el PASI en la semana 32 en comparación con la situación basal (Estudio clínico 5) volvieron a recibir tratamiento con 30 mg de Apremilast dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron la respuesta designada en el PASI en la semana 32, o que fueron inicialmente aleatorizados a placebo, siguieron con Apremilast hasta la semana 52. Se permitió el uso de corticosteroides tópicos de baja potencia en la cara, axilas e ingles, y el uso de shampoo de alquitrán de hulla y/o preparados de ácido salicílico para el cuero cabelludo durante los estudios. Además, en la semana 32, los sujetos que no alcanzaron una respuesta PASI-75 en el Estudio clínico 4 o una respuesta PASI-50 en el Estudio clínico 5 pudieron utilizar tratamientos tópicos para la Psoriasis y/o fototerapia, además del tratamiento con 30 mg de Apremilast dos veces al día.

En ambos estudios, el criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI-75 en la semana 16. El principal criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación en la sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1) en la semana 16.

La puntuación media en el PASI basal fue de 19,07 (mediana 16,80) y la proporción de pacientes con una puntuación en la sPGA basal de 3 (moderada) y 4 (grave) fue del 70,0% y del 29,8%, respectivamente, con una afectación media del BSA basal del 25,19% (mediana 21,0%).

Aproximadamente el 30% de todos los pacientes habían recibido fototerapia previa y el 54% había recibido tratamiento sistémico convencional y/o biológico previo para el tratamiento de la Psoriasis (incluidos los que no respondieron al tratamiento), de los que un 37% había recibido tratamiento sistémico convencional previo y un 30% tratamiento biológico previo. Aproximadamente un tercio de los pacientes no había recibido fototerapia previa ni tratamiento sistémico convencional o biológico previo. Un total del 18% de los pacientes tenía historia de Artritis Psoriásica.

La proporción de pacientes que alcanzó respuestas PASI-50, PASI-75 y PASI-90, y una puntuación en la sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1), se presenta en la **Tabla 2**. El tratamiento con Apremilast produjo una mejoría significativa de la Psoriasis en placas de moderada a grave, como demostró la proporción de pacientes con respuesta PASI-75 en la semana 16, en comparación con placebo. La mejoría clínica determinada por las respuestas en sPGA, PASI-50 y PASI-90 se demostró también en la semana 16. Además, se demostró el beneficio del tratamiento con Apremilast en múltiples manifestaciones de la Psoriasis, incluyendo prurito, enfermedad ungueal, afectación del cuero cabelludo y medidas de calidad de vida.

Tabla 2: Respuesta clínica en la semana 16 en los Estudios clínicos 4 y 5 (FAS*LOCF[†]).

| n | Estudio Clínico 4 | | Estudio Clínico 5 | |
|---|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| | Placebo | Apremilast 30 mg 2 v/d* | Placebo | Apremilast 30 mg 2 v/d* |
| | 282 | 562 | 137 | 274 |
| PASI-75, n (%) | 15 (5,3) | 186 (33,1) | 8 (5,8) | 79 (28,8) |
| Blanqueada o casi blanqueada en sPGA[‡], n (%) | 11 (3,9) | 122 (21,7) | 6 (4,4) | 56 (20,4) |
| PASI-50, n (%) | 48 (17,0) | 330 (58,7) | 27 (19,7) | 152 (55,5) |
| Cambio en el BSA[§] (%) media \pm Desviación Estándar (DE) | -6,9 \pm 38,95 | -47,8 \pm 38,48 | -6,1 \pm 47,57 | -48,4 \pm 40,78 |
| Cambio en el prurito en EVA[¶] (mm), media \pm DE | -7,3 \pm 27,08 | -31,5 \pm 32,43 | -12,2 \pm 30,94 | -33,5 \pm 35,46 |
| Cambio en el DLQI, media \pm DE | -2,1 \pm 5,69 | -6,6 \pm 6,66 | -2,8 \pm 7,22 | -6,7 \pm 6,95 |
| Cambio en el SF-36 MCS, media \pm DE | -1,02 \pm 9,161 | 2,39 \pm 9,504 | 0,00 \pm 10,498 | 2,58 \pm 10,129 |

** p < 0,001 para Apremilast frente a placebo, excepto en el Estudio Clínico 5 PASI-90 y en cambio en el SF-36 MCS donde p = 0,0042 y p = 0,0078, respectivamente.

* FAS (Full Analysis Set)= Conjunto de análisis completo

† LOCF (Last Observation Carried Forward)= Última observación disponible

‡ PASI= Índice de gravedad y área de la Psoriasis

§ sPGA= Evaluación global estática del médico.

¶ BSC= Área de superficie corporal

|| EVA= Escala visual analógica; 0= nada; 100=mucho

|| DLQI (Dermatology Life Quality Index)= Índice de calidad de vida en dermatología; 0= no impacto; 30= máximo impacto

|| SF-36 MCS= Cuestionario de salud abreviado de 36 ítems para el estudio de los resultados médicos, resumen del componente mental.

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

La respuesta a Apremilast fue rápida, con mejorías significativamente mayores en los signos y síntomas de la Psoriasis, incluido el PASI, malestar/dolor en la piel y prurito, en comparación con placebo en la semana 2. En general, se alcanzaron las respuestas en el PASI en la semana 16 y se mantuvieron hasta la semana 32. En ambos estudios, la mejoría porcentual media en el PASI con respecto al basal permaneció estable durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado para los pacientes reasignados aleatoriamente a Apremilast en la semana 32 (ver **Tabla 3**).

Tabla 3: Persistencia del efecto entre los sujetos aleatorizados a 30 mg de Apremilast dos veces al día en la semana 0 y reasignados aleatoriamente a 30 mg de Apremilast dos veces al día en la semana 32 hasta la semana 52.

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

* Incluye a los sujetos reasignados aleatoriamente a 30 mg de Apremilast dos veces al día en la semana 32 con un valor basal y posbasal en la semana de evaluación del estudio.

† n se basa en el número de sujetos con Psoriasis basal en el cuero cabelludo moderada o superior que fueron reasignados aleatoriamente a 30 mg de Apremilast dos veces al día en la semana 32. Los sujetos sin datos contaron como no respondedores.

En el Estudio clínico 4, aproximadamente el 61% de los pacientes reasignados aleatoriamente a Apremilast en la semana 32 tenían una respuesta PASI-75 en la semana 52. De los pacientes con al menos una respuesta PASI-75 que fueron reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32 durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado, el 11,7% mantenía una respuesta PASI-75 en la semana 52. La mediana de tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI-75 entre los pacientes reasignados aleatoriamente a placebo fue de 5,1 semanas.

En el Estudio clínico 5, aproximadamente el 80,3% de los pacientes reasignados aleatoriamente a Apremilast en la semana 32 tenían una respuesta PASI-50 en la semana 52. De los pacientes con al menos una respuesta PASI-50 que fueron reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32, el 24,2% mantenía una respuesta PASI-50 en la semana 52. La mediana de tiempo hasta la pérdida del 50% de la mejoría en PASI de la semana 32 fue de 12,4 semanas.

Después de la retirada aleatorizada del tratamiento en la semana 32, aproximadamente el 70% de los pacientes del Estudio clínico 4 y el 65,6% de los pacientes del Estudio clínico 5 volvieron a alcanzar una respuesta PASI-75 (Estudio clínico 4) o una respuesta PASI-50 (Estudio clínico 5) después de reiniciar el tratamiento con Apremilast. Debido al diseño del estudio, la duración del retratamiento fue variable, y osciló desde 2,6 hasta 22,1 semanas.

En el Estudio clínico 4, los pacientes aleatorizados a Apremilast al comienzo del estudio que no alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 32 pudieron utilizar tratamientos tópicos y/o fototerapia UVB concomitantemente entre las semanas 32 y 52. De estos pacientes, el 12% alcanzó una respuesta PASI-75 en la semana 52 con Apremilast más un tratamiento tópico y/o fototerapia.

En los Estudios clínicos 4 y 5, se observaron mejorías significativas (reducciones) en la Psoriasis ungueal, como determinó el cambio porcentual medio en el índice de gravedad de la Psoriasis ungueal (NAPSI por sus siglas en inglés, *Nail Psoriasis Severity Index*) con respecto al basal en los pacientes tratados con Apremilast, en comparación con los tratados con placebo en la semana 16 (p < 0,0001 y p = 0,0052, respectivamente). En la semana 32 se observaron mejorías adicionales en la Psoriasis ungueal en los pacientes tratados continuamente con Apremilast.

En los Estudios clínicos 4 y 5, se observaron mejorías significativas en la Psoriasis del cuero cabelludo de intensidad al menos moderada (≥ 3), como determinó la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta de blanqueada (0) o mínima (1) en la evaluación global del médico de la Psoriasis del cuero cabelludo (ScPGA por sus siglas en inglés, *Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*) en la semana 16, en los pacientes tratados con Apremilast en comparación con los tratados con placebo (p < 0,0001 en ambos estudios). Las mejorías, en general, se mantuvieron en los sujetos que fueron reasignados aleatoriamente a Apremilast en la semana 32 hasta la semana 52 (ver **Tabla 3**).

En los Estudios clínicos 4 y 5 se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida, como determinó el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) y el SF-36v2MCS, en los pacientes tratados con Apremilast en comparación con los tratados con placebo (ver **Tabla 2**). Las mejorías en el DLQI se mantuvieron hasta la semana 52 en los sujetos reasignados aleatoriamente a Apremilast en la semana 32 (ver **Tabla 3**). Además, en el Estudio clínico 4 se alcanzó una mejoría significativa en el cuestionario de limitaciones laborales (WLQ-25 por sus siglas en inglés, *Work Limitations Questionnaire*) en los pacientes tratados con Apremilast, en comparación con los tratados con placebo.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

Apremilast se metaboliza extensamente por las vías mediadas por CYP y no mediadas por CYP, incluidas las vías de oxidación, hidrólisis y conjugación, lo que sugiere que no es probable que la inhibición de una única vía de clearance cause una interacción medicamentosa destacable. El metabolismo oxidativo de Apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con alguna contribución menor de CYP1A2 y CYP2A6. Apremilast es el principal componente circulante tras la administración oral. Apremilast se somete

a un metabolismo extenso y solo el 3% y el 7% del compuesto original administrado se recuperan en orina y en heces, respectivamente. El principal metabolito inactivo circulante es el conjugado glucurónico de Apremilast O-desmetilado (M12).

Debido a que Apremilast es un sustrato de CYP3A4, la exposición de Apremilast disminuye cuando se administra concomitantemente con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4.

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

In vitro, Apremilast es un sustrato y un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) (CI50 > 50 µM); sin embargo, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes mediadas por la P-gp. *In vitro*, Apremilast tiene escaso o ningún efecto inhibidor (CI50 > 10 µM) en el transportador de aniones orgánicos (OAT por sus siglas en inglés, *Organic Anion Transporter*) 1 y OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés, *Organic Cation Transporter*) 2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3, o en la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés, *Breast Cancer Resistance Protein*), y no es un sustrato de estos transportadores. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando Apremilast se administre concomitantemente con medicamentos que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Eliminación

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

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No hay una diferencia significativa en la farmacocinética de Apremilast entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los sujetos sanos con las mismas características (n=8 de cada).

Los resultados respaldan que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se debe reducir la dosis de Apremilast a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (Filtración Glomerular estimada (FGe) menor de 30 ml/min/1,73 m² o CLcr < 30 ml/min). En 8 pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron una dosis de 30 mg de Apremilast, el AUC y la C_{max} de Apremilast aumentaron en aproximadamente un 89% y un 42%, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **FACEMIL**® debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la Psoriasis o de la Artritis Psoriásica.

FACEMIL® se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos.

La dosis recomendada de **FACEMIL**® es de 30 mg dos veces al día por vía oral, por la mañana y por la noche, cada 12 horas aproximadamente, sin restricciones de alimentos. Es necesario un programa inicial de escalado de dosis (ver **Tabla 4**). Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re escalado de la dosis.

Tabla 4: Programa de escalado de dosis

| Día 1 | | Día 2 | | Día 3 | | Día 4 | | Día 5 | | Día 6 y siguientes | |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------|
| a.m. | p.m. | a.m. | p.m. | a.m. | p.m. | a.m. | p.m. | a.m. | p.m. | a.m. | p.m. |
| 10 mg | | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 30 mg | 30 mg | 30 mg |

Si el paciente olvida una dosis, debe tomar la siguiente dosis lo antes posible. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis olvidada sino que tomará la siguiente dosis a su hora habitual. Durante los ensayos pivotales se observó la máxima mejoría en las primeras 24 semanas de tratamiento. Si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico después de 24 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento de forma periódica. No se dispone de experiencia clínica pasadas las 52 semanas (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en esta población de pacientes (ver **REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. La dosis de Apremilast se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina (CLcr) menor de 30 ml por minuto, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Para el escalado inicial de la dosis en este grupo, se recomienda tomar únicamente las dosis de **FACEMIL**® de la mañana del programa de la **Tabla 3** y saltarse las dosis de la noche (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Apremilast en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que componen **FACEMIL**®. Embarazo (ver **PRECAUCIONES – Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

ADVERTENCIAS

Trastornos psiquiátricos

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

Peso al inicio del tratamiento

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

Excipientes

Los comprimidos recubiertos de Apremilast contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

La dosis de Apremilast se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

Interacciones con otros medicamentos

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

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

No hubo interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre ketoconazol y Apremilast. Se puede administrar Apremilast de forma concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4 como ketoconazol. No hubo interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre Apremilast y metotrexate en pacientes con Artritis Psoriásica. Se puede administrar Apremilast de forma concomitante con metotrexate.

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Los datos relativos al uso de Apremilast en mujeres embarazadas son limitados. Apremilast está contraindicado durante el embarazo. Los efectos de Apremilast sobre el embarazo incluyeron pérdida embriofetal en ratones y monos, disminución del peso fetal y retraso en la osificación en ratones a dosis superiores a la dosis máxima humana actualmente recomendada. No se observaron dichos efectos cuando la exposición en los animales fue a dosis 1,3 veces la exposición clínica (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Lactancia

Se ha detectado Apremilast en la leche de ratones hembra en período de lactancia (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce si Apremilast, o sus metabolitos, se excretan en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante; por lo tanto, Apremilast no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

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

Datos preclínicos de seguridad

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

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

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

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

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en monos, dosis orales de 20, 50, 200 y 1000 mg/kg/día dieron lugar a un aumento, relacionado con la dosis, de pérdidas prenatales (abortos) con las dosis de

50 mg/kg/día y superiores; no se observó ningún efecto relacionado con el medicamento del ensayo en las pérdidas prenatales a la dosis de 20 mg/kg/día (1,4 veces la exposición clínica).

En un estudio prenatal y posnatal se administró Apremilast por vía oral a ratones hembra preñados a dosis de 10, 80 y 300 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Se observaron reducciones en el peso corporal y en la ganancia de peso de las madres, así como un caso de muerte asociada a dificultad en el parto con la dosis de 300 mg/kg/día. También se observaron signos físicos de toxicidad materna asociados al parto en un ratón con la dosis de 80 mg/kg/día y con la dosis de 300 mg/kg/día. Se observó un aumento del número de muertes perinatales y posnatales de las crías y una reducción en la ganancia de peso de las crías durante la primera semana de lactancia con dosis ≥ 80 mg/kg/día (≥ 4,0 veces la exposición clínica). No hubo efectos asociados a Apremilast en la duración de la gestación, el número de ratones preñados al final del período de gestación, el número de ratones que parieron una camada, ni ningún efecto en el desarrollo de las crías pasado el día 7 de vida.

Es probable que los efectos en el desarrollo de las crías observados durante la primera semana del período posnatal estuvieran asociados a la toxicidad de Apremilast en las crías (peso y viabilidad de las crías reducidos) y/o a la falta de cuidados maternos (mayor incidencia de ausencia de leche en los estómagos de las crías). Todos los efectos en el desarrollo se observaron durante la primera semana del período posnatal; no se observaron efectos relacionados con Apremilast durante el resto de los períodos antes o después del destete, incluidos los parámetros de maduración sexual, conductuales, apareamiento, fertilidad y uterinos. El NOEL en el ratón en cuanto a la toxicidad de las madres y a la primera generación (F1) fue de 10 mg/kg/día (1,3 veces el AUC clínica).

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

Apremilast no es genotóxico. Apremilast no indujo mutaciones en el ensayo de Ames ni aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de sangre periférica humana en presencia o ausencia de activación metabólica. Apremilast no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en ratón in vivo con dosis de hasta 2000 mg/kg/día.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Apremilast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos Fase III fueron trastornos gastrointestinales (GI) que incluyen diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Estas reacciones adversas GI fueron, en su mayoría, de intensidad leve a moderada, con un 0,3% de los casos de diarrea y un 0,3% de los casos de náuseas notificadas como severas. Estas reacciones adversas ocurrieron por lo general en las 2 primeras semanas de tratamiento y normalmente remitieron en 4 semanas. Las otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%) y cefalea tensional (7,2%). En general, la mayoría de las reacciones adversas se consideraron de intensidad leve o moderada.

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción durante las primeras 16 semanas de tratamiento fueron diarrea (1,7%) y náuseas (1,5%). La incidencia global de reacciones adversas graves fue baja y no indicó afectación de ningún órgano ni sistema específico.

En los estudios clínicos de Apremilast se observaron con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Apremilast se incluyen a continuación según el Sistema de Clasificación de Órganos y sistemas (SOC por sus siglas en inglés, *System Organ Class*) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas al medicamento se determinaron basándose en los datos del programa de desarrollo clínico de Apremilast. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento son las notificadas en los grupos de Apremilast de los cuatro estudios Fase III de Artritis Psoriásica (n=1945) o de los dos estudios Fase III de Psoriasis (n=1184) (en la **Tabla 5** se representa la frecuencia más alta de los dos grupos de datos).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 5: Resumen de reacciones adversas en Artritis Psoriásica (APs) y/o Psoriasis (PSOR)

| Sistema de Clasificación de órganos | Frecuencia | Reacción adversa | |
|---|-----------------|---|-----------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Bronquitis | |
| | | Infección del tracto respiratorio superior | |
| | | Nasofaringitis ¹ | |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Disminución del apetito ¹ | |
| | Frecuentes | Insomnio / Depresión | |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Insomnio / Depresión | |
| | Poco frecuentes | Ideación y comportamiento suicida | |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Migraña ¹ | |
| | | Cefalea tensional ¹ | |
| | | Cefalea ¹ | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Tos | |
| | | Diarrea ¹ | |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas ¹ | |
| | | Vómitos ¹ | |
| | Frecuentes | Dispepsia | |
| | | Movimientos intestinales frecuentes | |
| | | Dolor abdominal superior ¹ | |
| | | Enfermedad por reflujo gastroesofágico | |
| | | Poco frecuentes | Hemorragia gastrointestinal |
| | | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Dolor de espalda ¹ | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Fatiga | |
| Exploraciones complementarias | Poco frecuentes | Pérdida de peso | |

¹ Al menos una de estas reacciones adversas fue notificada como grave

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Pérdida de peso

El peso de los pacientes se determinó de forma rutinaria en los estudios clínicos. La pérdida de peso media observada en los pacientes tratados hasta 52 semanas con Apremilast fue de 1,99 kg. Se observó una pérdida de peso del 5 al 10% en un total del 14,3% de los pacientes tratados con Apremilast, mientras que en el 5,7% de los pacientes tratados con Apremilast se observó una pérdida de peso mayor del 10%. Ninguno de estos pacientes presentó consecuencias clínicas evidentes debido a la pérdida de peso. Un total del 0,1% de los pacientes tratados con Apremilast interrumpió el tratamiento debido a la reacción adversa de pérdida de peso (ver **ADVERTENCIAS**).

Depresión

Durante el período controlado con placebo de los estudios clínicos Fase III de Psoriasis, el 1,2% (14/1184) de los pacientes tratados con Apremilast notificó depresión, en comparación con el 0,5% (2/418) de los pacientes tratados con placebo. Ninguno de estos casos de depresión fue grave ni dio lugar a la interrupción del estudio.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias globales entre el perfil de seguridad de los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y el de los pacientes adultos más jóvenes (< 65 años) en los estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se evaluó la seguridad de Apremilast en los pacientes con Artritis Psoriásica o con Psoriasis y con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

En los estudios clínicos de Artritis Psoriásica o de Psoriasis, el perfil de seguridad observado en los pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable al de los pacientes con función renal normal. No se evaluó la seguridad de Apremilast en los pacientes con Artritis Psoriásica o con Psoriasis y con insuficiencia renal moderada o grave en los estudios clínicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se estudió Apremilast en sujetos sanos a una dosis máxima diaria total de 100 mg (administrada como 50 mg dos veces al día) durante 4,5 días y no se observaron indicios de toxicidad limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos e instaurar el tratamiento sintomático adecuado. En caso de sobredosis, se recomienda un cuidado sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

Hospital A. Posadas

Hospital Fernández

Tel.: (011) 4962-6666/2247

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

FACEMIL®/APREMILAST 10 mg, 20 mg y 30 mg (*Kit de inicio*): Envase conteniendo 4 comprimidos recubiertos 10 mg + 4 comprimidos recubiertos 20 mg + 19 comprimidos recubiertos 30 mg.

FACEMIL®/APREMILAST 30 mg (*Kit de mantenimiento*): Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.580

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.