

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**FACEMIL<sup>®</sup>**

## **APREMILAST 10 mg, 20 mg y 30 mg**

**Comprimidos recubiertos**

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FACEMIL<sup>®</sup> 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 rojo allura (red nº 40).  
Cada comprimido recubierto de **FACEMIL<sup>®</sup> 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 recubierto de **FACEMIL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>** está indicado para el tratamiento de la Artritis Psoriásica (APs) activa.

#### Psoriasis

**FACEMIL<sup>®</sup>** está indicado en el tratamiento de la Psoriasis en placas crónica, de moderada a severa, en pacientes adultos que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico.

#### Úlceras orales asociadas con Enfermedad de Behçet

**FACEMIL<sup>®</sup>** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con úlceras orales asociadas con la Enfermedad de Behçet (EB).

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción

Apremilast es una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4) específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc. El/los mecanismo/s específico/s por el/los que Apremilast ejerce su acción terapéutica en pacientes con Artritis Psoriásica y con Psoriasis no está/n bien definido/s.

#### 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 1, 2 y 3) de diseño similar en pacientes adultos con APs activa ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo o concomitante con fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FAMES) de molécula pequeña o biológicos. Un total de 1493 pacientes fueron aleatorizados y tratados con placebo (n=496), 20 mg de Apremilast (n=500) o 30 mg de Apremilast (n=497), administrado por vía oral dos veces al día (2 v/d). Se realizó escalado de dosis durante los primeros 5 días. Los pacientes de estos estudios tenían diagnóstico de APs desde al menos 6 meses. En el Estudio 3 era necesario tener una lesión psoriásica en la piel valorable (por lo menos de 2 cm de diámetro).

Apremilast se utilizó en monoterapia (35,0%) o en combinación con dosis estables de FAMES de molécula pequeña (65,0%). Los pacientes recibieron Apremilast en combinación con uno o más de los siguientes: metotrexato (MTX,  $\leq 25$  mg/semana, 55,0%), sulfasalazina (SSZ,  $\leq 2$  g/día, 9,0%) y leflunomida (LEF,  $\leq 20$  mg/día, 7,0%), dosis bajas de corticosteroides orales (equivalente a  $\leq 10$  mg/día de prednisona, 14,0%) y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, 71,0%). Se permitió el tratamiento previo con un agente biológico, incluidos los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) (hasta el 10% podían ser fracasos terapéuticos del bloqueador de TNF). Se incluyeron en los 3 estudios pacientes con cada subtipo de APs, incluidas poliartritis simétrica (62,0%), oligoartritis asimétrica (27,0%), artritis en las articulaciones interfalángicas distales (IFD) (6,0%), artritis mutilante (3,0%) y espondilitis predominantemente (2,1%). Se incluyó a pacientes con entesopatía preexistente (63%) o dactilitis preexistente (42%). Las asignaciones de tratamiento se estratificaron según el uso de FAMES de molécula pequeña al inicio del estudio en los Estudios 1, 2 y 3. Hubo una estratificación adicional de área de superficie corporal (ASC)  $> 3\%$  con Psoriasis en el Estudio 3. Los pacientes con fracasos terapéuticos de  $> 3$  agentes para APs (de moléculas pequeña o biológico) o  $> 1$  bloqueador biológico de TNF fueron excluidos. Los pacientes tenían entre 18 a 83 años (promedio: 51 años). El 76,0% de los pacientes habían sido tratados previamente solo con FAMES de molécula pequeña y el 22,0% con FAMES biológicos, lo que incluye el 9,0% que no había respondido al tratamiento previo con un FAME biológico. La mediana de duración de la APs 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.

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 APs, 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 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. Los pacientes con Apremilast permanecieron en su tratamiento inicial. En la semana 24, todos los pacientes con placebo fueron aleatorizados nuevamente a 20 mg 2 v/d o 30 mg 2 v/d.

**Tabla 1: Proporción de pacientes con respuestas ACR en los Estudios 1, 2 y 3**

Estudio Clínico	Estudio Clínico 1		Estudio Clínico 2		Estudio Clínico 3	
	Placebo ± FAMES	Apremilast 30 mg 2 v/d ± FAMES	Placebo ± FAMES	Apremilast 30 mg 2 v/d ± FAMES	Placebo ± FAMES	Apremilast 30 mg 2 v/d ± FAMES
n <sup>a</sup>	n=168	n=168	n=159	n=162	n=169	n=167
Semana 16	19%	38% <sup>b</sup>	19%	32% <sup>b</sup>	18%	41% <sup>b</sup>
Semana 16	6%	16%	5%	11%	8%	15%
Semana 16	1%	4%	1%	1%	2%	4%

<sup>a</sup> n es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

<sup>b</sup> Estadísticamente significativamente diferente del placebo (p < 0,05).

El tratamiento con Apremilast 30 mg 2 v/d produjo una mejoría para cada componente ACR en comparación con placebo en la semana 16 en el Estudio 1 (**Tabla 2**). Se observaron resultados consistentes en los Estudios 2 y 3.

**Tabla 2: Cambio medio de los componentes ACR desde el nivel basal a la semana 16 en el Estudio 1**

Componente	Placebo n <sup>a</sup> =168	Apremilast 30 mg 2 v/d n=168
Número de articulaciones dolorosas <sup>a</sup>		
Tamaño de muestra	166	164
Basal	23	23
Cambio medio en semana 16	-2	-7
Número de articulaciones inflamadas <sup>b</sup>		
Tamaño de muestra	166	164
Basal	13	13
Cambio medio en semana 16	-2	-5
Evaluación del dolor por el paciente <sup>c</sup>		
Tamaño de la muestra	165	159
Basal	61	58
Cambio medio en semana 16	-6	-14
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente <sup>d</sup>		
Tamaño de muestra	165	159
Basal	59	56
Cambio medio en semana 16	-3	-10
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico <sup>e</sup>		
Tamaño de muestra	158	159
Basal	55	56
Cambio medio en semana 16	-8	-19
Puntaje HAQ-DI <sup>f</sup>		
Tamaño de muestra	165	159
Basal	1,2	1,2
Cambio medio en semana 16	-0,09	-0,2
CRP <sup>g</sup>		
Tamaño de muestra	166	167
Basal	1,1	0,8
Cambio medio en semana 16	0,1	-0,1

Los cambios medios desde el nivel basal son mínimos cuadrados de los análisis de covarianza.

<sup>a</sup> Escala 0-78.

<sup>b</sup> Escala 0-76.

<sup>c</sup> VAS = Escala analógica visual; 0 =mejor, 100 =peor.

<sup>d</sup> HAQ-DI = Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud; 0 =mejor, 3 =peor; mide la habilidad del paciente para: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener la higiene y mantener la actividad diaria.

<sup>e</sup> CRP = Proteína C reactiva; Rango de referencia 0-0.5 mg/dL

<sup>f</sup> n refleja pacientes aleatorizados; el número real de pacientes evaluables para cada punto final puede variar según el punto temporal.

El tratamiento con Apremilast resultó en una mejoría en la dactilitis y la entesopatía en pacientes con dactilitis o entesopatía preexistentes.

#### **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.

El tratamiento con Apremilast 30 mg 2 v/d demostró una mejoría mayor en comparación con placebo en el cambio medio desde el nivel basal para el HAQ-DI en la semana 16 [-0,244 vs. -0,086, respectivamente; IC 95% para la diferencia: (-0,26, -0,06)] en el Estudio 1. Las proporciones de respondedores HAQ-DI ( $\geq 0,3$  mejoría desde el nivel basal) en la semana 16 para Apremilast 30 mg 2 v/d fue 38% en comparación con 27%, para el grupo placebo en el Estudio 1. Se observaron resultados consistentes en los Estudios 2 y 3.

#### Psoriasis

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Apremilast en 2 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (Estudios 4 y 5), en los que participaron un total de 1257 pacientes con Psoriasis en placas de moderada a grave que tenían un ASC 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*)  $\geq 12$ , una evaluación global estática del médico (sPGA por sus siglas en inglés, *Static Physician Global Assessment*)  $\geq 3$  (moderada o grave), y que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

El Estudio 4 reclutó a 844 pacientes y el Estudio 5 a 413. 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 2 v/d o a placebo durante 16 semanas. En ambos estudios, los pacientes tenían entre 18 a 83 años (promedio: 46 años).

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. 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 ASC basal del 25,19% (mediana 21,0%).

Aproximadamente el 30% de todos los pacientes habían recibido fototerapia y el 54% tratamiento sistémico convencional y/o biológico previo para el tratamiento de la Psoriasis, 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 APs.

La proporción de pacientes que alcanzó respuestas PASI-75 y una puntuación en la sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1), se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3: Respuesta clínica en la semana 16 en los Estudios 4 y 5**

	Estudio 4		Estudio 5	
	Placebo	Apremilast 30 mg 2 v/d	Placebo	Apremilast 30 mg 2 v/d
N	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 <sup>a</sup> , n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)

<sup>a</sup> PASI= Índice de gravedad y área de la Psoriasis

<sup>b</sup> sPGA= Evaluación global estática del médico.

La mediana de tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI-75 entre los pacientes reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32 durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado fue de 5,1 semanas.

#### Úlceras orales asociadas con la Enfermedad de Behçet

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (Estudio 6) en 207 pacientes adultos con EB con úlceras orales activas que recibieron previamente al menos un medicamento no biológico y eran candidatos a tratamiento sistémico. Los pacientes cumplieron con los criterios del *International Study Group* para EB. Los pacientes tenían al menos 2 úlceras orales al momento de la selección y al menos 2 úlceras orales en la aleatorización, sin afectación activa de los órganos principales. El tratamiento concomitante con EB no estaba permitido.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Apremilast 30 mg 2 v/d (n=104) o placebo (n=103) durante 12 semanas. Después de la semana 12, todos los pacientes recibieron Apremilast 30 mg 2 v/d.

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

Los pacientes tenían entre 19 y 72 años (promedio: 40 años). La duración media de EB fue 6,84 años. Todos tenían antecedentes de úlceras orales recurrentes que se encontraban activas, antecedentes de lesiones cutáneas (98,6%), úlceras genitales (90,3%), manifestaciones musculo-esqueléticas (72,5%), manifestaciones oculares (17,4%), en sistema nervioso central (9,7%), manifestaciones gastrointestinales (GI) (9,2%) y afectación vascular (1,4%). Los recuentos medios de úlceras orales basales fueron 4,2 y 3,9 en los grupos de Apremilast y placebo, respectivamente.

*Medidas de úlceras orales*

Las mejoras en las medidas de las úlceras orales en la semana 12 se presentan en la **Tabla 4**.

**Tabla 4: Respuesta clínica de úlceras orales en la semana 12 en el Estudio 6 (población por ITT)**

Punto final	Placebo n=103	Apremilast 30 mg 2 v/d n=104	Diferencia de tratamiento <sup>b</sup> (IC <sup>c</sup> 95%)
Cambio <sup>d</sup> desde el momento basal en el dolor de las úlceras orales medida por VAS <sup>e</sup> en la semana 12	-18,7	-42,7	-24,1 (-32,4, -15,7)
Porcentaje de pacientes que lograron respuesta completa de la úlcera oral (sin úlcera oral) en la semana 12	22,3%	52,9%	30,6% <sup>f</sup> (18,1%-43,1%)
Porcentaje de pacientes que lograron respuesta completa de 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% <sup>f</sup> (15,5%-34,6%)
Número promedio <sup>g</sup> diario de úlceras orales durante la fase de tratamiento controlado con placebo de 12 semanas	2,6	1,5	-1,1 (-1,6, -0,7)

<sup>a</sup> ITT= intención de tratar.

<sup>b</sup> Apremilast - Placebo.

<sup>c</sup> IC= intervalo de confianza.

<sup>d</sup> Los cambios medios con respecto al valor basal son mínimos cuadrados del modelo de efectos mixtos para medidas repetidas, ajustados por sexo, región y dolor basal de las úlceras orales según lo medido por la escala visual analógica.

<sup>e</sup> VAS = escala analógica visual; 0= sin dolor, 100= peor dolor posible.

<sup>f</sup> Los pacientes para los que no hay datos disponibles para determinar el estado de respuesta se consideran no respondedores.

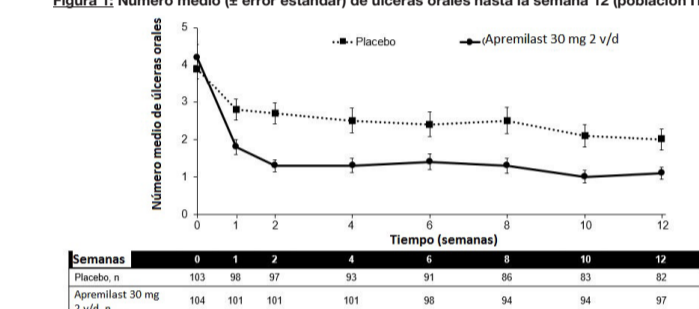
<sup>g</sup> La diferencia ajustada en porcentajes es el promedio de las diferencias de tratamiento en los 4 estratos de factores combinados de sexo y región con los pesos Cochran-Mantel-Haenszel.

<sup>h</sup> Los promedios diarios son mínimos cuadrados del análisis de covarianza, ajustados por sexo, región y número basal de úlceras orales.

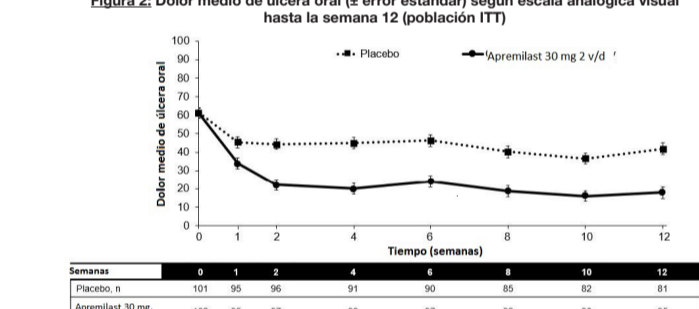
<sup>i</sup> Basado en recuentos de úlceras orales medidos al momento basal y en las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12.

La **Figura 1** muestra el número medio de úlceras orales para cada grupo de tratamiento en cada visita, mientras que la **Figura 2** muestra el dolor medio de la úlcera oral en una escala analógica visual para cada grupo de tratamiento en cada visita.

**Figura 1: Número medio ( $\pm$  error estándar) de úlceras orales hasta la semana 12 (población ITT)**



**Figura 2: Dolor medio de úlcera oral ( $\pm$  error estándar) según escala analógica visual hasta la semana 12 (población ITT)**



El dolor de la úlcera oral se evaluó en una escala analógica visual de 100 mm con 0= sin dolor y 100= peor dolor posible. Los puntajes promedio de dolor de la Escala Visual Analógica fueron 61,2 y 60,8 en el grupo de Apremilast 30 mg 2 v/d y el grupo de placebo, respectivamente.

### 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 fue mínima cuando Apremilast se administró una vez al día y aproximadamente del 53% en sujetos sanos y del 68% en pacientes con Psoriasis cuando se administró dos veces al día. La administración con alimentos no alteró la biodisponibilidad.

#### Distribución

La unión de Apremilast a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 68%. El volumen de distribución (Vd) aparente medio es de 87 l.

#### 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 (45%). Apremilast se somete a un metabolismo extenso con hasta 23 metabolitos identificados en plasma, orina y heces. El principal metabolito inactivo circulante (39%), es el conjugado glucuronídico de Apremilast O-desmetilado (M12). Debido a que Apremilast es un sustrato de CYP3A4, la exposición de Apremilast disminuye cuando se administró concomitantemente con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4.

*In vitro*, Apremilast no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C4.

*In vitro*, Apremilast es un sustrato, pero no inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) (CI50  $> 50 \mu\text{M}$ ); no se espera que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes mediadas por la P-gp.

*In vitro*, Apremilast no es sustrato y tiene escaso o ningún efecto inhibitorio (CI50  $> 10 \mu\text{M}$ ) 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.

Se realizaron estudios de interacción farmacológica en grupos de pacientes tratados con Apremilast y sustratos de CYP3A4 (anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestímato), inhibidor de CYP3A y P-gp (ketoconazol), inductor de CYP450 (rifampicina) y medicamentos administrados con frecuencia de manera concomitante (MTX). No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas en pacientes que recibieron 30 mg de Apremilast por vía oral junto con anticonceptivos orales, ketoconazol o MTX.

#### Eliminación

El clearance plasmático medio de Apremilast es de unos 10 l/h en sujetos sanos, con una semivida de eliminación terminal de 6-9 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 m<sup>2</sup> o clearance de creatinina [Clcr]  $< 30$  ml/min). En 8 pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron una dosis de 30 mg de Apremilast, el área bajo la curva (AUC) y la  $C_{max}$  de Apremilast aumentaron en aproximadamente un 88% 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 estudios clínicos. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### Sexo

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, el AUC y la  $C_{max}$  en mujeres fueron aproximadamente 31% y 8% más que en hombres.

#### Raza

La farmacocinética de Apremilast en sujetos masculinos sanos chinos y japoneses fue comparable a la de sujetos masculinos sanos caucásicos. Además, la exposición a Apremilast fue similar entre caucásicos hispanos, caucásicos no hispanos y afroamericanos.

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **FACEMIL<sup>®</sup>** debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de Psoriasis o de Artritis Psoriásica o de Enfermedad de Behçet.

**FACEMIL<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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 5**) para reducir los síntomas gastrointestinales asociados con el tratamiento inicial. Después del escalado inicial de dosis, no es necesario un re escal



Tabla 5: 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	30 mg

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

#### Posología en poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en esta población de pacientes (ver FARMACOCINÉTICA).

##### Pacientes con insuficiencia hepática

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

##### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de 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 (Clcr < 30 ml/min, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Para el escalado inicial de dosis en este grupo, se recomienda tomar únicamente las dosis de FACEMIL<sup>®</sup> de la mañana del programa de la Tabla 5 y saltarse las dosis de la noche (ver FARMACOCINÉTICA).

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Apremilast en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que componen FACEMIL<sup>®</sup>.

Embarazo (ver PRECAUCIONES – Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

#### ADVERTENCIAS

##### Diarrea, náuseas y vómitos

Se han reportado casos de diarrea, náuseas y vómitos severos asociados con la administración de Apremilast en la etapa poscomercialización. La mayoría de los eventos ocurrieron dentro de las primeras semanas de tratamiento y, en algunos casos, los pacientes fueron hospitalizados. Los pacientes ≥ 65 años y aquellos que toman medicamentos que pueden provocar disminución del volumen o hipotensión pueden tener un mayor riesgo de complicaciones por diarrea, náuseas o vómitos severos. Se debe monitorear a los pacientes más susceptibles a complicaciones por diarrea o vómitos. Los pacientes que redujeron la dosis o discontinuaron el tratamiento con Apremilast por lo general mejoraron rápidamente. Se debe considerar reducción o suspensión de la dosis de Apremilast si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos severos.

##### 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. Antes de administrar Apremilast a pacientes con antecedentes de depresión y/o pensamiento o conducta suicida, el médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de este tratamiento. Se debe informar a pacientes, familiares o personas al cuidado de pacientes de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o estado de ánimo o empeoramiento de la depresión, así como cualquier episodio de ideación suicida. Los médicos prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Apremilast si ocurren tales eventos. Si los pacientes presentan síntomas psiquiátricos nuevos o agravamiento de los previos, ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento con Apremilast.

**Artritis Psoriásica:** el 1,0% (10/998) de los pacientes tratados con Apremilast informaron depresión durante el período de 0 a 16 semanas controlado por placebo de los 3 estudios clínicos, en comparación con 0,8% (4/495) tratado con placebo. Durante los estudios clínicos, el 0,3% (4/1441) de los pacientes tratados con Apremilast interrumpieron el tratamiento debido a depresión en comparación con ninguno del grupo placebo (0/495). La depresión se informó como grave en el 0,2% (3/1441) de los pacientes del grupo de Apremilast en comparación con ninguno del grupo placebo (0/495). Se observaron casos de ideación y comportamiento suicida en el 0,2% (3/1441) de los pacientes que recibieron Apremilast en comparación con ninguno del grupo placebo (0/495). En los estudios clínicos se suicidaron 2 pacientes que recibieron placebo en comparación con ninguno de los tratados con Apremilast.

**Psoriasis:** el 1,3% (12/920) de los pacientes tratados con Apremilast informaron depresión durante el período de 0 a 16 semanas controlado por placebo de los 2 estudios clínicos, en comparación con el 0,4% (2/506) tratado con placebo. Durante los estudios clínicos, el 0,1% (1/1308) de los pacientes tratados con Apremilast interrumpieron el tratamiento debido a depresión en comparación con ninguno del grupo placebo (0/506). La depresión se informó como grave en el 0,1% (1/1308) de los pacientes del grupo de Apremilast en comparación con ninguno del grupo placebo (0/506). Se observaron casos de comportamiento suicida en el 0,1% (1/1308) de los pacientes que recibieron Apremilast en comparación con 0,2% (1/506) del grupo placebo. En los estudios clínicos, un paciente tratado con Apremilast intentó suicidarse mientras que otro que recibió placebo se suicidó.

**Enfermedad de Behçet:** el 1% (1/104) de los pacientes tratados con Apremilast informó depresión durante el período controlado por placebo del estudio Fase III en comparación con el 1% (1/103) tratado con placebo. Ninguno de los reportes de depresión fue grave o llevó a interrupción del estudio. No se informaron casos de ideación o comportamiento suicida durante el período controlado con placebo del estudio Fase III en pacientes tratados con Apremilast (0/104) o con placebo (0/103).

##### Pérdida de peso

Durante el período controlado de los estudios en APs, se informó pérdida del peso corporal de 5 a 10% en el 10% (49/497) de los pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d en comparación con el 3,3% (16/495) tratado con placebo.

Durante el período controlado de los estudios en Psoriasis, se produjo pérdida del peso corporal entre 5 a 10% en el 12% (96/784) de los pacientes tratados con Apremilast en comparación con el 5% (19/382) tratado con placebo. Ocurrió pérdida del peso corporal ≥ 10% en el 2% (16/784) de los pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d en comparación con el 1% (3/382) tratados con placebo.

Durante el período controlado del estudio Fase III en Enfermedad de Behçet, se informó pérdida del peso corporal > 5% en 4,9% (5/103) de los pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d en comparación con el 3,9% (4/102) tratados con placebo.

Se debe monitorear periódicamente el peso de los pacientes. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa desconocida, el médico 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

##### Interacciones con otros medicamentos

La administración concomitante con el inductor enzimático potente del CYP3A4, rifampicina, produjo una reducción de la exposición sistémica de Apremilast, lo que puede producir una pérdida de la eficacia de Apremilast. Por lo tanto, no se recomienda usar inductores enzimáticos potentes del citocromo CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) junto con Apremilast. La administración concomitante de Apremilast con dosis múltiples de rifampicina produjo una disminución en el AUC de Apremilast y C<sub>max</sub> 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 MTX en pacientes con APs. Se puede administrar Apremilast de forma concomitante con MTX.

No hubo interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre Apremilast y los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimat. 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. Se debe aconsejar la planificación y prevención del embarazo en las mujeres con potencial reproductivo.

###### Embarazo

Un registro de exposición durante el embarazo de mujeres embarazadas tratadas con Apremilast no ha evidenciado un riesgo mayor de defectos congénitos, aborto espontáneo o reacciones adversas maternas o fetales asociadas al medicamento, pero los datos 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). Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial de pérdida fetal.

###### 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, no se recomienda el uso de Apremilast durante la lactancia.

###### Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles en 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).

##### Poblaciones especiales

###### Pacientes de edad avanzada

De los 1493 pacientes inscriptos en los Estudios 1, 2 y 3, 146 pacientes con APs tenían ≥ 65 años, incluidos 19 ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años y los más jóvenes < 65 años en los estudios clínicos.

De los 1257 pacientes inscriptos en los dos estudios de Psoriasis controlados con placebo (Estudios 4 y 5), 108 tenían ≥ 65 años, incluidos 9 ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia y seguridad en pacientes ≥ 65 años y más jóvenes en los estudios clínicos.

###### Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Apremilast se caracterizó en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, según lo definido por un Clcr de 60-89, 30-59 y menos de 30 ml/min, respectivamente, mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. Si bien no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis de Apremilast debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave.

###### Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de Apremilast se caracterizó en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C). No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

##### Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

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 de desarrollo embriofetal en ratones hembras con dosis de 250, 500 o 750 mg/kg/día durante los días 6 a 15 de gestación. 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 desde 15 días antes de la cohabitación hasta el día 15 de gestación, 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 (1,8 veces la exposición clínica). A pesar de esto, todos los ratones se aparearon y las tasas de gestación no se vieron afectadas. No se observaron hallazgos teratogénicos atribuidos a Apremilast en ninguno de los estudios. Los ratones hembras que quedaron preñadas a dosis ≥ 20 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia de pérdidas posimplantación tempranas. 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 resorcciones 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. A dosis ≥ 20 mg/kg/día, las malformaciones esqueléticas incluyeron sitios de osificación incompletos de tarsos, cráneo, estérnebra y vértebras. 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 hembras cynomolgus preñadas, dosis orales de 20, 50, 200 y 1000 mg/kg/día durante los días 20 a 50 de gestación, dieron lugar a un aumento, relacionado con la dosis, de pérdidas prenatales (abortos), ocurriendo la mayoría durante las semanas 3 a 4 del primer trimestre, con las dosis de 50 mg/kg/día y superiores (aproximadamente 2,1 veces la exposición clínica); no se observaron efectos relacionados con el medicamento 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, con destete el día 21. 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 prenatales 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 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 postnatal 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). No se evidenció deterioro funcional del desarrollo físico, comportamiento, capacidad de aprendizaje, competencia inmune o fertilidad en la descendencia a dosis de hasta 7,5 veces la exposición clínica (300 mg/kg/día).

Apremilast se distribuyó al compartimento fetal a través de la placenta en ratones y monos. Después de una administración oral única de 10 mg/kg a ratones hembras en el día 13 posparto, las concentraciones de Apremilast en leche fueron aproximadamente 1,5 veces mayores que en las muestras de sangre recolectadas simultáneamente. Los estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratones y ratas no mostraron indicios de carcinogenicidad asociada al tratamiento con Apremilast. No se observó evidencia de tumores inducidos por Apremilast en ratones a dosis orales de hasta 8,8 veces la exposición clínica (1000 mg/kg/día) o en ratas a dosis orales de 0,08 y 1,1 veces la exposición clínica (20 mg/kg/día en machos y 3 mg/kg/día en hembras, respectivamente).

Apremilast no es genotóxico. Apremilast no indujo mutaciones en el ensayo de Ames ni aberraciones cromosómicas *in vitro* 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.

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento se han notificado ciertas reacciones adversas (como insomnio, cefalea, migrañas, entre otras) que pueden afectar la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### REACCIONES ADVERSAS

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

##### Estudios clínicos en pacientes con Artritis Psoriásica

La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes detalladas en la Tabla 6 ocurrieron en las primeras 2 semanas de tratamiento y remitiéron con el tiempo en la administración continua. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, cefalea y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción fueron náuseas (1,8%), diarrea (1,8%) y cefalea (1,2%). La proporción de pacientes con APs que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier reacción adversa fue 4,6% de los pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d y 1,2% tratados con placebo.

Tabla 6: Reacciones adversas notificadas en ≥ 2% de pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d y ≥ 1% del grupo placebo hasta el día 112 (semana 16)

Reacción adversa	Placebo		Apremilast 30 mg 2 v/d	
	Días 1 a 5 (n=495) n (%) <sup>a</sup>	Días 6 a 112 (n=490) n (%)	Días 1 a 5 (n=497) n (%)	Días 6 a 112 (n=493) n (%)
Diarrea <sup>a</sup>	6 (1,2)	8 (1,6)	46 (9,3)	38 (7,7)
Náuseas <sup>a</sup>	7 (1,4)	15 (3,1)	37 (7,4)	44 (8,9)
Cefalea <sup>a</sup>	9 (1,8)	11 (2,2)	24 (4,8)	29 (5,9)
Infección del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	3 (0,6)	9 (1,8)	3 (0,6)	19 (3,9)
Vómitos	2 (0,4)	2 (0,4)	4 (0,8)	16 (3,2)
Nasofaringitis	1 (0,2)	8 (1,6)	1 (0,2)	13 (2,6)
Dolor abdominal superior <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (0,2)	3 (0,6)	10 (2,0)

<sup>a</sup> De las reacciones adversas gastrointestinales informadas, 1 paciente del grupo de Apremilast 30 mg 2 v/d presentó una reacción adversa seria de náuseas y vómitos en; 1 paciente tratado con Apremilast 20 mg 2 v/d presentó una reacción adversa seria de diarrea; 1 paciente tratado con Apremilast 30 mg 2 v/d presentó una reacción adversa seria de cefalea.

<sup>b</sup> De las reacciones adversas notificadas, ninguna fue seria.

<sup>c</sup> n (%) indica número de pacientes y porcentaje.

Otras reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos, incluidos los estudios de extensión:

*Trastornos del sistema inmune:* hipersensibilidad.

*Investigaciones:* pérdida de peso.

*Trastornos gastrointestinales:* movimientos intestinales frecuentes, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia.

*Trastornos del metabolismo y la nutrición:* disminución del apetito<sup>a</sup>.

*Trastornos del sistema nervioso:* migraña.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* tos.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* erupción.

<sup>a</sup> Un paciente tratado con Apremilast 30 mg 2 v/d presentó una reacción adversa seria.

##### Estudios clínicos en pacientes con Psoriasis

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción fueron náuseas (1,6%), diarrea (1,0%) y cefalea (0,8%). La proporción de pacientes con Psoriasis que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier reacción adversa fue 6,1% de los pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d y 4,1% tratados con placebo.

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas en ≥ 1% de pacientes tratados con Apremilast y con mayor frecuencia que en pacientes del grupo placebo hasta el día 112 (semana 16)

Reacción adversa	Placebo (n=506) n (%)	Apremilast 30 mg 2 v/d (n=520) n (%)
Diarrea	32 (6)	160 (17)
Náuseas	35 (7)	155 (17)
Infección del tracto respiratorio superior	31 (6)	84 (9)
Cefalea tensional	21 (4)	75 (8)
Cefalea	19 (4)	55 (6)
Dolor abdominal <sup>a</sup>	11 (2)	39 (4)
Vómitos	8 (2)	35 (4)
Fatiga	9 (2)	29 (3)
Dispepsia	6 (1)	29 (3)
Disminución del apetito	5 (1)	26 (3)
Insomnio	4 (1)	21 (2)
Dolor de espalda	4 (1)	20 (2)
Migraña	5 (1)	19 (2)
Movimientos intestinales frecuentes	1 (0)	17 (2)
Depresión	2 (0)	12 (1)
Bronquitis	2 (0)	12 (1)
Absceso dental	0 (0)	10 (1)
Foliculitis	0 (0)	9 (1)
Cefalea sinusal	0 (0)	9 (1)

<sup>a</sup> Dos pacientes tratados con Apremilast presentaron una reacción adversa seria de dolor abdominal.

Se produjo un grave empeoramiento de la Psoriasis (rebote) en el 0,3% (4/1184) pacientes después de la interrupción del tratamiento

##### Estudios clínicos en pacientes con Enfermedad de Behçet

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, cefalea e infección del tracto respiratorio superior. La proporción de pacientes con EB que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante el período controlado con placebo del estudio, fue 2,9% de pacientes tratados con Apremilast 30 mg 2 v/d y 4,9% tratados con placebo.

Tabla 8: Reacciones adversas notificadas en ≥ 5% de pacientes tratados con Apremilast y al menos > 1% del grupo placebo hasta la semana 12

Reacción adversa	Placebo (n=103) n (%)	Apremilast 30 mg 2 v/d (n=104) n (%)
Diarrea <sup>a</sup>	21 (20,4)	43 (41,3)
Náuseas <sup>a</sup>	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 abdominal superior	2 (1,9)	9 (8,7)
Vómitos <sup>a</sup>	2 (1,9)	9 (8,7)
Dolor de espalda	6 (5,8)	8 (7,7)
Infección por virus del tracto respiratorio superior	5 (4,9)	7 (6,7)
Artralgia	3 (2,9)	6 (5,8)

<sup>a</sup> No ocurrieron reacciones adversas graves de diarrea, náuseas o vómitos.

#### Otros eventos adversos observados en los estudios clínicos:

*Trastornos psiquiátricos:* ideación y comportamiento suicida (poco frecuentes)

*Trastornos gastrointestinales:* hemorragia gastrointestinal (poco frecuentes)

#### SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado. En caso de sobredosis, se recomienda 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 Tel.: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

#### CONSERVACIÓN

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

#### PRESENTACIÓN

**FACEMIL<sup>®</sup>/APREMLAST 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<sup>®</sup>/APREMLAST 30 mg (Kit de mantenimiento):** Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

#### 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, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de revisión: Junio 2020

5182-1-D/0220