



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-9272-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 30 de Diciembre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000036-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000036-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PANALAB S.A. ARGENTINA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma PANALAB S.A. ARGENTINA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EMPATIC y nombre/s genérico/s APREMILAST, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma PANALAB S.A. ARGENTINA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 15/10/2020 11:31:08, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 15/10/2020 11:31:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 15/10/2020 11:31:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 15/10/2020 11:31:08 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma PANALAB S.A. ARGENTINA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 15/10/2020 11:31:08 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000036-18-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.12.30 12:21:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.30 12:21:36 -03:00

**EMPATIC
APREMILAST 10 MG Y 30 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea la Información para el Paciente que acompaña el producto EMPATIC comprimidos recubiertos antes de comenzar a utilizarlo y cada vez que necesite un nuevo envase. Puede haber nueva información. El folleto no reemplaza la consulta médica sobre su condición médica o sobre su tratamiento.

Este medicamento le ha sido prescripto únicamente a usted. No le dé a nadie más ni lo use para otras enfermedades.

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es **EMPATIC** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **EMPATIC**
3. Cómo tomar **EMPATIC**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **EMPATIC**
6. Información adicional

1. Qué es EMPATIC y para qué se utiliza

EMPATIC contiene el principio activo Apremilast, que es un Inmunosupresor.

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMPATIC

No tome EMPATIC:

- Si es alérgico (hipersensible) a Apremilast o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada.
- Si presenta intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa.

Antes de utilizar EMPATIC Comprimidos recubiertos coménteles a su médico sobre todos sus antecedentes médicos, incluido si Ud.:

- Padece insuficiencia renal grave
- Está por debajo de su peso normal

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.

Notifique a su médico prescriptor cualquier cambio de estado de ánimo, así como cualquier episodio de ideación suicida.

Toma de EMPATIC con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta:

- *Rifampicina o cualquier otro inductor enzimático potente del citocromo CYP3A4 (por ejemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan):* La administración concomitante con Rifampicina produjo una reducción de la exposición sistémica de Apremilast, lo que puede producir una pérdida de la eficacia de Apremilast.

Toma de EMPATIC con alimentos y bebidas

EMPATIC se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No utilice EMPATIC en el embarazo ni en la lactancia, salvo que su médico lo considere indispensable.

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

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

El uso de apremilast durante el embarazo podría provocar pérdida embriofetal prenatal y retraso en el desarrollo fetal prenatal (reducción de la osificación y peso fetal).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar EMPATIC

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de EMPATIC es de 30 mg dos veces al día por vía oral, por la mañana y por la noche, cada 12 horas aproximadamente. Es necesario un programa inicial de escalado de dosis como se muestra en la siguiente tabla:

Día 1	Día 2	Día 3*	Día 4*	Día 5*	Día 6 y siguientes
-------	-------	--------	--------	--------	--------------------

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

a.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

* Para la dosis de 20 mg de Apremilast indicada, se debe tomar conjuntamente 2 (dos) comprimidos de Apremilast de 10 mg.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con EMPATIC.

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

Si toma más EMPATIC del que debe:

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Si olvidó tomar EMPATIC:

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida tomar su dosis correspondiente, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si la hora de la siguiente toma está muy próxima, salte la dosis que olvidó y tome la siguiente dosis en su hora habitual.

4. Posibles efectos adversos

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento notificadas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuentes	Insomnio Depresión Ansiedad Nerviosismo
	Poco frecuentes	Ideación y comportamiento suicida ¹
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Migraña* Cefalea tensional* Cefalea*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos
<i>Trastornos</i>	Muy frecuentes	Diarrea*

<i>gastrointestinales</i>		Náuseas*
	Frecuentes	Vómitos* Dispepsia Movimientos intestinales frecuentes Dolor abdominal superior* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Erupción
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Dolor de espalda*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes	Pérdida de peso

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

Otras reacciones adversas notificadas:

- *Trastornos del metabolismo y la nutrición*: disminución del apetito
- *Vasculitis*: se notificó artritis en el 0,1% de los pacientes de dos grupos estudiados.
- *Neoplasias*: se notificaron neoplasias durante los estudios. La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo predisponentes, como historia familiar, antecedentes de neoplasia previa o exposición a agentes que aumentan el riesgo de aparición de tumores. Asimismo, la mayoría de los casos se notificaron en los primeros seis meses de tratamiento con la medicación del estudio.
- *Infecciones serias*: infecciones oportunistas y no oportunistas sistémicas, y transmisión de infecciones a través de vacunas a virus vivos.
- *Eventos cardiovasculares mayores (MACE)*: en los estudios se notificó en el 0,3% de los pacientes: infarto, ictus no letal, muerte de origen cardiovascular o muerte súbita. La mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares mayores (MACE) tenían 2 ó más factores de riesgo y comorbilidades.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹En los estudios clínicos publicados y luego de la 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. Notifique a su médico prescriptor cualquier episodio de ideación suicida.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EMPATIC

Consérvese a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice EMPATIC después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga EMPATIC Comprimidos y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. Información adicional

A veces los medicamentos se prescriben para condiciones que no se mencionan en los prospectos con Información para el Paciente. No utilice EMPATIC Comprimidos para una condición para la cual no se lo haya prescripto.

Este prospecto sintetiza la información más importante sobre EMPATIC Comprimidos recubiertos. Si Ud. desea obtener más información hable con su médico. Ud. también le puede preguntar a su médico o farmacéutico por información sobre EMPATIC que está destinada a los profesionales.

¿Cuáles son los ingredientes que componen EMPATIC Comprimidos recubiertos?

Principio activo: Apremilast

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco YS-1-7003, Óxido de Hierro Rojo.

Presentaciones:

Kit de inicio de 2 semanas conteniendo 31 comprimidos recubiertos (1 blister conteniendo 12 comprimidos recubiertos de 10 mg y 5 comprimidos recubiertos de 30 mg para la primera semana de titulación de dosis y 1 blister conteniendo 14 comprimidos recubiertos de 30 mg para la segunda semana)

Kit de mantenimiento: Envase para 4 semanas conteniendo 56 comprimidos recubiertos de EMPATIC 30 mg.

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 Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA
Famatina 3415, CABA C1437IOK.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tel. 4117-7700
Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de última revisión:



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

**EMPATIC
APREMILAST 10MG Y 30MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Componente	Cantidad (mg)
APREMILAST	10,00
Lactosa Monohidrato	76,00
Celulosa Microcristalina	8,00
Dióxido de Silicio Coloidal	0,50
Croscarmelosa sódica	1,50
Talco	2,00
Estearato de Magnesio	2,00
Opadry Blanco YS-1-7003	2,97
Óxido de hierro rojo (CI77491)	0,03

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

Componente	Cantidad (mg)
APREMILAST	30,00
Lactosa Monohidrato	228,00
Celulosa Microcristalina	24,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50
Croscarmelosa sódica	4,50
Talco	6,00
Estearato de Magnesio	6,00
Opadry Blanco YS-1-7003	8,64
Óxido de hierro rojo (CI77491)	0,36

CÓDIGO ATC
L04AA32

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos.

INDICACIONES Y USOS:

Artritis psoriásica

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

Psoriasis

Apremilast 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, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos publicados en pacientes con artritis psoriásica, Apremilast moduló de manera 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 publicados de 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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Apremilast se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 73% aproximadamente y concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) que se alcanzan en una mediana de tiempo (t_{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.

Biotransformación

Apremilast se metaboliza extensamente por las vías mediadas por CYP y no mediadas por CYP, incluidas las vías de oxidación, hidrólisis y conjugación, lo que sugiere que no es probable que la inhibición de una única vía de aclaramiento cause una interacción medicamentosa destacable. El metabolismo oxidativo de Apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con alguna contribución menor de CYP1A2 y CYP2A6. Apremilast es el principal componente circulante tras la administración oral. Apremilast se somete a un metabolismo extenso y solo el 3% y el 7% del compuesto original administrado se recuperan en orina y en heces, respectivamente. El principal metabolito inactivo circulante es el conjugado 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 aclaramiento 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) ($CI_{50} > 50 \mu\text{M}$); sin embargo, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes mediadas por la P-gp.

In vitro, Apremilast tiene escaso o ningún efecto inhibidor ($CI_{50} > 10 \mu\text{M}$) 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 OATP 1B3, o en la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés, Breast Cancer Resistance Protein), y no es un sustrato de estos transportadores. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando Apremilast se administre concomitantemente con medicamentos que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Eliminación

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

Pacientes de edad avanzada

Se estudió Apremilast en sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada. La exposición en los sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años) es alrededor de un 13% mayor en el AUC y alrededor de un 6% mayor en la C_{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.

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. 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 algunos 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.

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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

Posología

La dosis recomendada de Apremilast 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 como se muestra en la Tabla 1. Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado de la dosis.

Forma de administración

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

Tabla 1: Programa de escalado de dosis

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

* Para la dosis de 20 mg de Apremilast indicada, se debe tomar conjuntamente 2 (dos) comprimidos de Apremilast de 10 mg.

Si el paciente se olvida una dosis, se debe tomar la siguiente dosis lo antes posible. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis

olvidada sino que se tomará la siguiente dosis a su hora habitual.

En los ensayos que fueron publicados 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

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.
Embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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. Los riesgos y beneficios de iniciar o continuar el tratamiento con Apremilast deben evaluarse detenidamente si los pacientes notifican síntomas psiquiátricos anteriores o actuales o si se ha previsto el tratamiento concomitante con otros medicamentos que probablemente causen acontecimientos psiquiátricos. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o estado de ánimo, así como cualquier episodio de ideación suicida. Si los pacientes presentan síntomas psiquiátricos nuevos o los que ya presentaban se agravan, o si se identifica un episodio de ideación suicida o

intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento con Apremilast.

Insuficiencia renal grave

La dosis de Apremilast se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con peso más bajo del normal

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

Uso a largo plazo

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

INTERACCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante con el inductor enzimático potente del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), rifampicina, produjo una reducción de la exposición sistémica de Apremilast, lo que puede producir una pérdida de la eficacia de Apremilast. Por lo tanto, no se recomienda usar inductores enzimáticos potentes del citocromo CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) junto con Apremilast. La administración concomitante de Apremilast con dosis múltiples de rifampicina produjo una disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de Apremilast y de la concentración sérica máxima (C_{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 corticoesteroides, champú 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 metotrexato en pacientes con artritis psoriásica. Se puede administrar Apremilast de forma concomitante con metotrexato.

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.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Los datos de los estudios no clínicos 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.

Embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación

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

Embarazo

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

Lactancia

Se ha detectado Apremilast en la leche de ratones hembra en período de lactancia. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Pérdida embrio fetal prenatal y retraso en el desarrollo fetal prenatal

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 preñados a dosis ≥ 20 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia de pérdidas posimplantación tempranas. El nivel sin efecto observado (NOEL por las 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. A dosis ≥ 20 mg/kg/día, las malformaciones esqueléticas incluyeron sitios de osificación incompletos de tarsos, cráneo, esternebra 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 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 ($\geq 4,0$ 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos publicados de 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 notificados como severos. 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 publicados de Apremilast se observaron con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Apremilast

se incluyen a continuación según el Sistema de Clasificación de órganos (SOC por sus siglas en inglés, System Organ Class) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento notificadas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en artritis psoriásica (APs) y/o psoriasis PSOR).

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

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

Otras reacciones adversas notificadas:

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹En los estudios clínicos publicados y luego de la 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.

Hipersensibilidad

Se notificaron en un total de 19 pacientes, 17 tratados con apremilast, 1 tratado con placebo y un paciente adicional que sufrió dos reacciones de hipersensibilidad (una durante el periodo placebo y otra durante el tratamiento con apremilast). En 16 de los pacientes tratados con apremilast, que experimentaron una reacción de hipersensibilidad, se identificó una etiología alternativa.

Vasculitis

Se notificaron 3 casos de vasculitis: un paciente con artritis (0,1%) en el grupo de placebo y 2 pacientes (0,1%) en el de apremilast 30 mg/12 horas (en un paciente con psoriasis y otro paciente con artritis psoriásica).

Malignidades

Se notificaron un total de 43 neoplasias en los estudios: 6 casos en tratados con placebo (4 tumores de piel (no melanoma) y 2 tumores sólidos), 11 casos en los tratados con apremilast 20mg (1 neoplasia hematológica, 5 tumores de piel (no melanoma) y 5 tumores sólidos) y 26 casos en los tratados con apremilast 30mg (18 tumores de piel (no melanoma) y 8 tumores sólidos). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo predisponentes, como historia familiar, antecedentes de neoplasia previa o exposición a agentes que aumentan el riesgo de aparición de tumores. Asimismo, la mayoría de los casos se notificaron en los primeros seis meses de tratamiento con la medicación del estudio.

Infecciones serias

Se notificaron infecciones serias incluidas infecciones oportunistas y transmisión de infecciones a través de vacunas a virus vivo.

La incidencia de infecciones oportunistas sistémicas fue baja (0,1% en los grupos de placebo y apremilast 20 mg/12 horas, <0,1% en el grupo apremilast 30 mg/12 horas).

La incidencia de infecciones no oportunistas no sistémicas fue similar (0%, 0,1% y 0,1%, para placebo, apremilast 20 mg/12 horas y apremilast 30 mg/12 horas, respectivamente). Con respecto a las infecciones graves, las infecciones no oportunistas sistémicas se notificaron en 0,3% del grupo placebo, 0,5% del grupo apremilast 20 mg/12 horas y 0,8% del grupo apremilast 30 mg/12 horas.

Tuberculosis: No se notificó ningún caso de reactivación de tuberculosis latente en los estudios clínicos que condujeron a la autorización de apremilast en las dos indicaciones actuales.

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.

Eventos cardiovasculares

Con respecto a eventos cardiovasculares mayores (infarto, ictus no letal, muerte de origen cardiovascular o muerte súbita) notificados en los estudios, los resultados agrupados indicaron que el porcentaje de pacientes que notificaron alguno de estos eventos fue similar para ambas dosis de apremilast (0,3%) y ligeramente superior al grupo placebo (0,1%), sin observarse un efecto dosis dependiente. La mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares mayores (MACE) tenían 2 ó más factores de riesgo y comorbilidades.

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

En un estudio publicado de Apremilast suministrado a sujetos sanos a una dosis máxima diaria total de 100 mg (administrada como 50 mg dos veces al día) durante 4,5 días, no se observó indicio de toxicidad limitante de la dosis.

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernandez Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicología La Plata Tel.: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIONES

Kit de inicio de 2 semanas conteniendo 31 comprimidos recubiertos (1 blister conteniendo 12 comprimidos recubiertos de 10 mg y 5 comprimidos recubiertos de 30 mg para la primera semana de titulación de dosis y 1 blister conteniendo 14 comprimidos recubiertos de 30 mg para la segunda semana)

Kit de mantenimiento: Envase para 4 semanas conteniendo 56 comprimidos recubiertos de EMPATIC 30 mg.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.

Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de última revisión:



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Rótulo de Envase Primario
Kit De Inicio (Semana 1)

EMPATIC

**APREMILAST 10 MG Y 30 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

LOTE:

VENCIMIENTO:

PANALAB S.A. ARGENTINA

Proyecto de Rótulo de Envase Primario
Kit De Inicio (Semana 2)

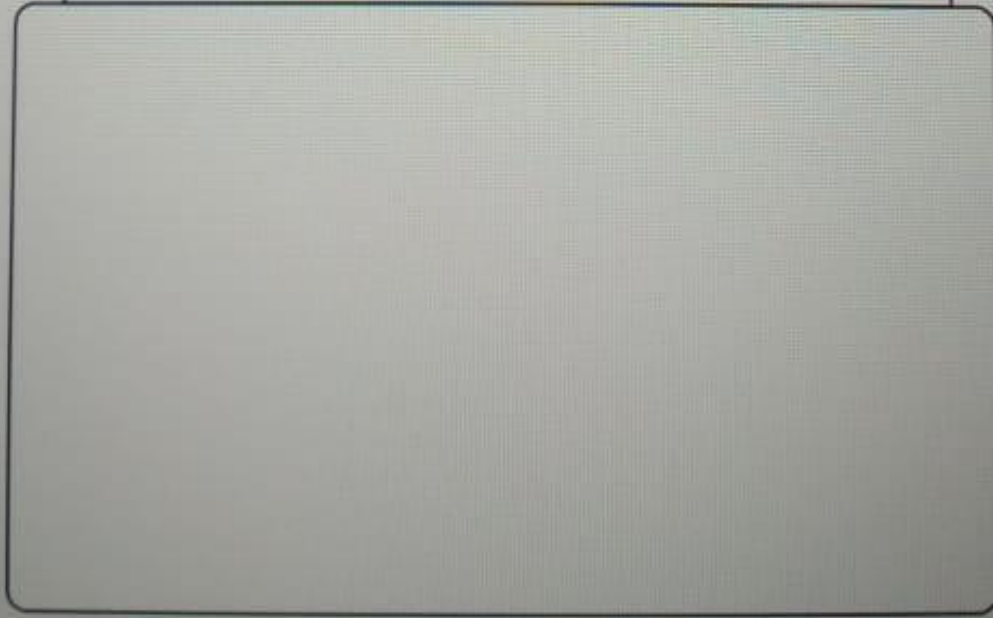
EMPATIC

APREMILAST 30 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

LOTE:

VENCIMIENTO:

PANALAB S.A. ARGENTINA



SEMANA 1	
AM	PM
DÍA 1 <input type="radio"/> 10 mg	
DÍA 2 <input type="radio"/> 10 mg	<input type="radio"/> 10 mg
DÍA 3 <input type="radio"/> 10 mg	<input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 10 mg
DÍA 4 <input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 10 mg	<input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 10 mg
DÍA 5 <input type="radio"/> 10 mg <input type="radio"/> 10 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 6 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 7 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg

SEMANA 2	
AM	PM
DÍA 8 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 9 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 10 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 11 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 12 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 13 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg
DÍA 14 <input type="radio"/> 30 mg	<input type="radio"/> 30 mg

Proyecto de Rótulo de Envase Primario
Kit De Mantenimiento

EMPATIC

APREMILAST 30 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

LOTE:

VENCIMIENTO:

PANALAB S.A. ARGENTINA



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

**EMPATIC
APREMILAST 10 MG Y 30 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
KIT DE INICIO**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

APREMILAST..... 10,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de Magnesio, Opadry BlancoYS-1-7003, Óxido de Hierro Rojo.

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

APREMILAST..... 30,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de Magnesio, Opadry BlancoYS-1-7003, Óxido de Hierro Rojo.

Posología: ver prospecto adjunto

Contenido: Kit de inicio de 2 semanas conteniendo 31 comprimidos recubiertos (1 blister conteniendo 12 comprimidos recubiertos de 10 mg y 5 comprimidos recubiertos de 30 mg para la primera semana de titulación de dosis y 1 blister conteniendo 14 comprimidos recubiertos de 30 mg para la segunda semana)

MODO DE CONSERVACIÓN: Se aconseja conservar el producto a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Lote:

Fecha de vencimiento:

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA
Famatina 3415, CABA C1437IOK.
Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de última revisión:

**EMPATIC
APREMILAST 30 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
KIT DE MANTENIMIENTO**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

APREMILAST.....30,00 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de Magnesio, Opadry BlancoYS-1-7003, Óxido de Hierro Rojo.

Posología: ver prospecto adjunto

Contenido:Kit de mantenimiento: Envase para 4 semanas conteniendo 56 comprimidos recubiertos de EMPATIC 30 mg.

MODO DE CONSERVACIÓN:Se aconseja conservar el producto a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Lote:

Fecha de vencimiento:

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nro. XXXXX

PANALAB S.A. ARGENTINA

Famatina 3415, CABA C1437IOK.

Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de última revisión:



SANTOS Daniel Gustavo
CUIL 20211558750



VAN DER TUIN German Jorge Enrique
CUIL 20211553112



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

30 de diciembre de 2020

DISPOSICIÓN N° 9272

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59360

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000036-18-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
APREMILAST 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664284
APREMILAST 30 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	664271



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 30 DE DICIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 9272

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59360**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: PANALAB S.A. ARGENTINA

N° de Legajo de la empresa: 6998

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EMPATIC

Nombre Genérico (IFA/s): APREMILAST

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

APREMILAST 30 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 228 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 24 mg NÚCLEO 1 TALCO 6 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 4,5 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,5 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,36 mg CUBIERTA 1 POLISORBATO 80 0,086 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,7 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,691 mg CUBIERTA 1 HIPROMELOSA 5,162 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 30 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: KIT DE INICIO DE 2 SEMANAS CONTENIENDO 31 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG Y 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 30 MG PARA LA PRIMERA SEMANA DE TITULACIÓN DE DOSIS Y 1 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 30 MG PARA LA SEGUNDA SEMANA);

KIT DE MANTENIMIENTO: ENVASE PARA 4 SEMANAS CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE EMPATIC 30 MG (4 BLISTERS POR 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

Presentaciones: 56, 31

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: N/A

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA32

Acción terapéutica: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis psoriásica: Apremilast, solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMES), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. Psoriasis: Apremilast 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, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: EMPATIC

Nombre Genérico (IFA/s): APREMILAST

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

APREMILAST 10 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,5 mg NÚCLEO 1
TALCO 2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 76 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 1,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 1,77 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,03 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,238 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,93 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,03 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O

SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG Y 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 30 MG PARA LA PRIMERA SEMANA DE TITULACIÓN DE DOSIS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: KIT DE INICIO DE 2 SEMANAS CONTENIENDO 31 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG Y 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 30 MG PARA LA PRIMERA SEMANA DE TITULACIÓN DE DOSIS Y 1 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 30 MG PARA LA SEGUNDA SEMANA)

Presentaciones: 31

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: N/A

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA32

Acción terapéutica: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis psoriásica: Apremilast, solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMES), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han

tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. Psoriasis: Apremilast 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, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
PANALAB S.A. ARGENTINA	6074/04	FAMATINA 3415/17	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000036-18-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA