



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2166-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 7 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-14512-17-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-14512-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OTEZLA / APREMILAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10, 20 Y 30 mg, aprobada por Certificado N° 58.491.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OTEZLA / APREMILAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10, 20 Y 30 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-08392031-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.491, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-14512-17-1

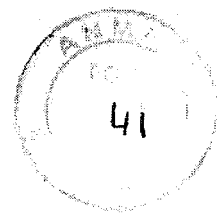
flb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.07 10:29:39 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.07 10:29:40 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO



### OTEZLA APREMILAST Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

#### FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

OTEZLA se presenta en comprimidos recubiertos en forma de rombo en las siguientes concentraciones:

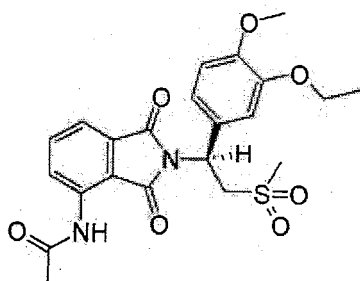
comprimido de 10 mg de color rosa, con "APR" grabado en una cara y "10" en la otra cara.  
comprimido de 20 mg de color marrón, con "APR" grabado en una cara y "20" en la otra cara.

comprimido de 30 mg de color beige, "APR" grabado en una cara y "30" en la otra cara.

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

El principio activo de los comprimidos de OTEZLA es apremilast. Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Se conoce químicamente como N-[2-(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilo]-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl]acetamida. Su forma empírica es C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S y su peso molecular es 460,5.

La estructura química es:



FARM. KARINA A. FLORES  
COORDINADORA TÉCNICA  
MODERADA  
MEX. 562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT<sup>1</sup>



### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10mg contiene:

Apremilast.....10.0 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina .....26.25mg

Lactosa monohidrato.....60.0mg

Croscarmelosa Sódica.....3.0mg

Estearato de Magnesio.....0.75mg

Opadry Rosa\* .....4.0 mg

(\*) Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172).

Cada comprimido recubierto de 20mg contiene:

Apremilast.....20.0mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina.....52.5mg

Lactosa monohidrato.....120.0mg

Croscarmelosa Sódica.....6.0mg

Estearato de Magnesio.....1.5mg

Opadry II Marrón (\*).....8.0 mg

(\*) Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)

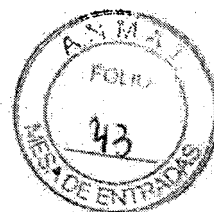
Cada comprimido recubierto de 30mg contiene:

Apremilast.....30.0mg

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARM. MARINA A. FLORES  
CO-DEPOSITORA TÉCNICA  
POLIQUÍMICA  
MEX. 11.582 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT<sup>2</sup>



**Excipientes:**

Celulosa microcristalina.....	78.75mg
Lactosa monohidrato.....	180.0mg
Croscarmelosa Sódica.....	9.0mg
Estearato de Magnesio.....	2.25mg
Opadry II Beige (*).....	12.0 mg

(\*) Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo(E172), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro negro (E172)

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA32

**INDICACIONES Y USOS:**

Artritis psoriásica: OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Psoriasis: OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de severa a moderada que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

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 (cAMP). La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de cAMP. 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.

Acción farmacocinética

Absorción

Apremilast administrado en forma oral se absorbe con una biodisponibilidad absoluta del 73% aproximadamente, con concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) que se alcanzan en una mediana de tiempo ( $t_{máx}$ ) de 2,5 horas aproximadamente. La administración con alimentos no altera la medida de absorción de apremilast.

Distribución

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

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARM. MARINA A. FLORES  
COORDINADORA TÉCNICA  
PO. 00121  
IF-2018-08392025-APN-DEMA#ANMAT  
FARM. VERDE S.A.



### Metabolismo

Luego de la administración oral en seres humanos, apremilast es el principal componente circulante (45%) seguido por el metabolito inactivo M12 (39%), un conjugado glucurónico de apremilast O-desmetilado. Se metaboliza ampliamente en los seres humanos con hasta 23 metabolitos identificados en el plasma, la orina y las heces. Es metabolizado por metabolismo oxidativo con glucuronidación de la hidrólisis posterior. In vitro, el metabolismo CYP de apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2A6.

### Eliminación:

El *clearance* plasmático de apremilast es de unos 10 L/h en sujetos sanos, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6-9 horas. Después de la administración oral de apremilast radiomarcado, alrededor del 58% y del 39% de la radioactividad se recupera en la orina y en las heces, respectivamente, con alrededor del 3% y del 7% de las dosis radiactiva recuperada como apremilast en la orina y en las heces, respectivamente.

### Poblaciones específicas

*Insuficiencia hepática:* La farmacocinética de apremilast no se ve afectada por la insuficiencia hepática moderada o severa.

*Insuficiencia renal:* La farmacocinética de apremilast no es afectada por la insuficiencia renal leve o moderada. En 8 sujetos con insuficiencia renal severa que recibieron una dosis única de 30 mg de apremilast, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de apremilast aumentaron aproximadamente un 88% y un 42%, respectivamente

*Edad:* Se estudió una dosis oral única de 30 mg de apremilast en pacientes adultos jóvenes y de edad avanzada sanos. La exposición a apremilast en los pacientes de edad avanzada (de 65 a 85 años) fue aproximadamente 13% mayor en el AUC y alrededor de un 6% mayor en la  $C_{m\acute{a}x}$  que en los pacientes jóvenes (de 18 a 55 años).

*Género:* En estudios de farmacocinética en voluntarios sanos, la magnitud de la exposición en las mujeres fue aproximadamente un 31% superior y la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de alrededor del 8% mayor que en los varones.

*Raza y etnia:* La farmacocinética de apremilast en varones chinos y japoneses sanos es comparable a la de los varones caucásicos. Además, la exposición de apremilast es similar entre los caucásicos hispanos, los caucásicos no hispanos y los afroamericanos.

### Interacciones medicamentosas:

*Datos 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, CYP2C19 o CYP3A4. Apremilast es un sustrato, pero no un inhibidor de glicoproteína P (P-gp), ni un sustrato ni un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés)1 o OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés)2, ni del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés)1B1 y OATP1B3, ni de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con apremilast y sustratos de CYP3A4 (anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y norgestimato), CYP3A e inhibidor de P-gp (ketoconazol), inductor de CYP450 (rifampicina) y un fármaco administrado con frecuencia en forma concomitante en esta población de pacientes (metotrexato).

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT

PARM. MARINA A. FLORES  
COORDINADORA TÉCNICA  
INSUFICIENCIA MODERADA  
11.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

45

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administró apremilast 30 mg en forma oral junto con un anticonceptivo oral, con ketoconazol o con metotrexato. La co-administración del inductor del CYP450 rifampicina (600 mg una vez al día durante 15 días) con una única dosis oral de 30 mg de apremilast redujo el AUC y C<sub>máx</sub> de apremilast un 72% y un 43%, respectivamente.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Artritis psoriásica

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de OTEZLA en 3 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudios PsA-1, PsA-2 y PsA-3) de diseño similar. Se aleatorizaron 1493 pacientes adultos con PsA activa ( $\geq 3$  articulaciones inflamadas y  $\geq 3$  articulaciones dolorosas) a pesar de tratamiento previo o en curso con una terapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Los pacientes enrolados en estos estudios tenían un diagnóstico de PsA desde al menos 6 meses. En el Estudio PsA-3 era necesario tener una lesión cutánea psoriásica valorable de por lo menos 2 cm de diámetro. Se permitía un tratamiento previo con un biológico, incluidos los bloqueadores del TNF (Factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés) (hasta un 10% podían ser fracasos terapéuticos con bloqueadores del TNF). En el transcurso de los 3 estudios, se asignó aleatoriamente a los pacientes a placebo (n=496), OTEZLA 20 mg (n=500) u OTEZLA 30 mg (n=497) en forma oral dos veces al día. Se hizo titulación de dosis durante los primeros 5 días. Los pacientes tenían permitido recibir en forma concomitante dosis estables de metotrexato [MTX ( $\leq 25$  mg/semana)], sulfasalazina [SSZ ( $\leq 2$  g/día)], leflunomida [LEF ( $\leq 20$  mg/día)], dosis bajas de corticosteroides orales (equivalentes a  $\leq 10$  mg de prednisona al día), y/o antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) durante el estudio. Las asignaciones a los tratamientos se estratificaron en función del uso de DMARD de molécula pequeña al inicio en los Estudios PsA-1, PsA-2 y PsA-3. En el Estudio PsA-3 se hizo una estratificación adicional del BSA (Área de superficie corporal, por sus siglas en inglés)  $> 3\%$  con psoriasis. Los pacientes que experimentaron fracasos terapéuticos de  $> 3$  agentes para PsA (de moléculas pequeñas o biológicos), o bloqueador de TNF biológico  $> 1$  fueron excluidos.

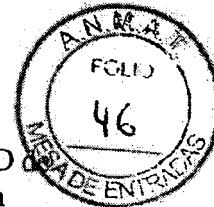
El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que obtuvieron una respuesta ACR20 en la semana 16 conforme a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés). Los datos de eficacia relacionada con el tratamiento controlado con placebo fueron recolectados y analizados durante la Semana 24. 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 OTEZLA 20 mg o a 30 mg dos veces al día según el esquema de titulación. Los pacientes tratados con OTEZLA continuaron con el tratamiento inicial. En la semana 24, todos los demás pacientes tratados con placebo pasaron a recibir tratamiento con 20 mg o con 30 mg de apremilast dos veces al día.

Se incluyeron en los 3 estudios pacientes con cada subtipo de artritis psoriásica, incluidas poliartritis simétrica (62,0 %), oligoartritis asimétrica (27 %), artritis en las articulaciones interfalángeas distales (DIP, por sus siglas en inglés) (6,0 %), artritis mutilante (3 %) y espondilitis predominante (2,1 %). La mediana de duración de la artritis psoriásica fue de 5 años.

Los pacientes recibieron terapia concomitante con al menos un DMARD (65,0%), MTX (55,0%), SSZ (9,0%), LEF (7,0%), dosis bajas de corticoesteroides orales (14,0%), NSAIDs

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

IF-2018-08392025-APN-~~DERM~~ANMAT



(71,0%). El 76 % de los pacientes habían sido tratados previamente solo con DMARD de moléculas pequeñas y el 22,0 % de los pacientes habían sido tratados previamente con DMARD biológicos, lo que incluye el 9,0% que no había respondido al tratamiento previo con un DMARD biológico.

**Respuesta clínica en pacientes con artritis psoriásica**

La proporción de pacientes con respuesta ACR 20, 50 y 70 en los Estudios PsA-1, PsA-2 y PsA-3 se presenta en la Tabla 1 a continuación. OTEZLA ± DMARDs, comparados con placebo ± DMARDs produjeron mayores mejorías en los signos y síntomas de la artritis psoriásica según lo demostrado por la proporción de los pacientes con una respuesta ACR 20 en la Semana 16.

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

N <sup>a</sup>	PsA-1		PsA-2		PsA-3	
	Placebo ± DMARDs N = 168	OTEZLA 30 mg 2 v/d ± DMARDs N = 168	Placebo ± DMARDs N = 159	OTEZLA 30 mg 2 v/d ± DMARDs N = 162	Placebo ± DMARDs N = 169	OTEZLA 30 mg 2 v/d ± DMARDs N = 167
<b>ACR 20</b> <b>Semana 16</b>	19%	38% <sup>b</sup>	19%	32% <sup>b</sup>	18%	41% <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b> <b>Semana 16</b>	6%	16%	5%	11%	8%	15%
<b>ACR 70</b> <b>Semana 16</b>	1%	4%	1%	1%	2%	4%

<sup>a</sup> N es la cantidad de pacientes aleatorizados y tratados.

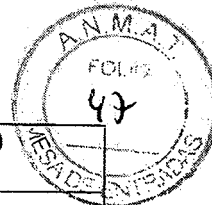
<sup>b</sup> Estadística y significativamente diferente del placebo (p<0,05)

OTEZLA 30 mg dos veces al día mejoró cada componente ACR, en comparación de placebo, en la Semana 16 en el Estudio PsA-1 (Tabla 2). En los estudios PsA-2 y PsA-3 se observaron resultados consistentes.

Tabla 2: Cambio medio de los componentes ACR desde el inicio en la Semana 16 en el Estudio PsA-1

	Placebo (N*=168)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N*=168)
<b>Cantidad de articulaciones dolorosas<sup>a</sup></b>		
Tamaño de la muestra	166	164
Al inicio	23	23
Cambio medio en la Semana 16	-2	-7
<b>Cantidad de articulaciones inflamadas<sup>b</sup></b>		
Tamaño de la muestra	166	164
Al inicio	13	13
Cambio medio en la Semana 16	-2	-5
<b>Evaluación del dolor del paciente<sup>c</sup></b>		
Tamaño de la muestra	165	159
Al inicio	61	58
Cambio medio en la Semana 16	-6	-14
<b>Evaluación global de actividad de la enfermedad del paciente<sup>c</sup></b>		
Tamaño de la muestra	165	159
	59	56





Al inicio	-3	-10
Cambio medio en la Semana 16		
Evaluación global de actividad de la enfermedad del médico <sup>c</sup>		
Tamaño de la muestra	158	159
Al inicio	55	56
Cambio medio en la Semana 16	-8	-19
Puntuación en el HAQ-DI <sup>d</sup>		
Tamaño de la muestra	165	159
Al inicio	1,2	1,2
Cambio medio en la Semana 16	-0,09	-0,2
CRP <sup>e</sup>		
Tamaño de la muestra	166	167
Al inicio	1,1	0,8
Cambio medio en la Semana 16	0,1	-0,1

Los cambios medios desde el inicio son la media de los mínimos cuadrados de los análisis de covarianza.

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

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

<sup>c</sup> VAS = Escala Visual Analógica (por sus siglas en inglés); 0=mejor, 100=peor

<sup>d</sup> HAQ-DI = Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (por sus siglas en inglés); 0 = mejor, 3 = peor; mide la capacidad del paciente de realizar las siguientes actividades: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, estirarse, asir, mantener la higiene y mantener las actividades diarias.

<sup>e</sup> CRP = Proteína C reactiva (por sus siglas en inglés); rango de referencia 0-0,05 mg/dL

\* Refleja los pacientes aleatorizados; la cantidad real de pacientes que pueden evaluarse para cada criterio de variación puede variar según el intervalo de tiempo.

El tratamiento con OTEZLA mejoró la dactilitis y la entesitis en pacientes con estas enfermedades preexistentes.

### Respuesta en la función física

OTEZLA 30 mg dos veces al día demostró una mayor mejoría en comparación con el placebo en el cambio medio desde el inicio para la puntuación del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI) en la Semana 16 [-0,244 vs. -0,086, respectivamente; el CI (intervalo de confianza, por sus siglas en inglés) del 95% para la diferencia fue (-0,26, -0,06)] en el Estudio PsA-1. Las proporciones de respondedores según el HAQ-DI ( $\geq 0,3$  mejoría desde el inicio) en la Semana 16 para el grupo tratado con OTEZLA 30 mg dos veces al día fueron 38%, en comparación con 27% para el grupo placebo en el Estudio PsA-1. En los estudios PsA-2 y PsA-3 se observaron resultados consistentes.

### Psoriasis

Se realizaron 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (estudios PSOR-1 y PSOR-2) en los que participaron un total de 1257 pacientes de 18 años y mayores con psoriasis en placas de moderada a grave [con un Área de Superficie Corporal (BSA, por sus siglas en inglés) afectada  $\geq 10\%$ , una Evaluación Global Estática del Médico (sPGA por sus siglas en inglés)  $\geq 3$  (enfermedad moderada o grave), una puntuación en el Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis (PASI por sus siglas en inglés) de  $\geq 12$ , y que eran candidatas a fototerapia o tratamiento sistémico]. Se permitió el uso de corticoesteroides

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

IF-2018-08392025/ANMAT

FARM. KARINA A. ELIZABETH  
PODERADA  
01.562 - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.

tópicos de baja potencia en la cara, las axilas e ingles. Los pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo podían usar champú de alquitrán de hulla y/o preparados de ácido salicílico para tratar sus lesiones.

En el Estudio PSOR-1 se enrolaron 844 pacientes y en el Estudio PSOR-2 se enrolaron 413. En ambos estudios, se aleatorizaron los participantes en una proporción 2:1 para OTEZLA 30 mg BID (dos veces al día) o para placebo durante 16 semanas. En ambos ensayos se evaluó la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI -75 en la Semana 16 y la proporción de pacientes que obtuvieron una puntuación sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1) en la Semana 16. Entre ambos estudios, los pacientes oscilaban entre los 18 y los 83 años, con una edad global media de 46 años. La afectación media del BSA al inicio fue del 25,19% (mediana 21,0%); la puntuación media del PASI al inicio fue 19,07 (mediana 16,80), y la proporción de sujetos con puntuación sPGA de 3 (moderada) y 4 (severa) al inicio fue 70,0% y 29,8% respectivamente. Aproximadamente el 30 % de todos los pacientes habían recibido fototerapia previa y el 54 % había recibido tratamiento sistémico convencional y/o biológico previo para el tratamiento de la psoriasis, 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 antecedentes de artritis psoriásica.

#### Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en placas

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 PSOR-1 y PSOR-2**

	Estudio PSOR-1		Estudio PSOR-2	
	Placebo	OTEZLA 30 mg 2 v/d *	Placebo	OTEZLA 30 mg 2 v/d *
N <sup>a</sup>	N=282	N=562	N=137	N=274
PASI <sup>b</sup> -75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Blanqueado o Casi blanqueada en sPGA <sup>d</sup> , n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)

<sup>a</sup> N es la cantidad de pacientes aleatorizados y tratados.

<sup>b</sup> PASI = Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis

<sup>c</sup> sPGA = Evaluación Global Estática del Médico.

La mediana del tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI-75 entre los pacientes reasignados aleatoriamente a placebo en la Semana 32 durante la Fase de Interrupción del Tratamiento Aleatorizada fue de 5,1 semanas.

## POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis en artritis psoriásica y psoriasis

La titulación de la dosis inicial recomendada de OTEZLA desde el Día 1 al Día 5 se indica en la Tabla 4. Luego de la titulación de 5 días, la dosis de mantenimiento recomendada es de 30 mg dos veces al día en forma oral, comenzando el Día 6. Esta titulación está prevista para reducir los síntomas gastrointestinales asociados con la terapia inicial.

OTEZLA puede administrarse sin tener en cuenta las comidas. Los comprimidos no deben triturarse, partirse ni masticarse.

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

IF-2018-0839202-RO-APN-DERM#A&M

**Tabla 4: Esquema de titulación de dosis**

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y en adelante	
Mañana	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg

**Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa**

La dosis de OTEZLA debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina (CLcr) menor de 30 mL por minuto estimada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault). Para la titulación inicial de la dosis en este grupo, se recomienda titular OTEZLA usando únicamente el esquema matinal listado en la Tabla 4 y saltar las dosis nocturnas.

**Poblaciones especiales**

**Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de OTEZLA en pacientes pediátricos menores de 18 años.

**Uso geriátrico**

De los 1493 sujetos que se enrolaron en los Estudios PsA-1, PsA-2 y PsA-3, 146 que padecían artritis psoriásica tenían 65 años y más, incluyendo 19 sujetos de 75 años y más. En dichos estudios, no se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad de los adultos mayores de ≥65 años y en adultos jóvenes menores de 65 años.

De los 1257 sujetos que se enrolaron en dos estudios en psoriasis controlados con placebo (PSOR 1 y PSOR 2), 108 que padecían psoriasis tenían 65 años y más, incluyendo 9 sujetos de 75 años y más. En dichos estudios, no se observaron diferencias globales en el perfil de eficacia y seguridad de los adultos mayores de ≥65 años y en adultos jóvenes menores de 65 años.

**Insuficiencia renal**

La farmacocinética de apremilast en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa se caracterizó según lo definido por una *clearance* de creatinina de 60-89, 30-59 y menor de 30 mL por minuto, respectivamente, mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. Si bien no se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis de OTEZLA debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa.

**Insuficiencia hepática** La farmacocinética de apremilast se caracterizó en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y severa (Child Pugh C). No es necesario hacer ajuste de dosis en estos pacientes.

**CONTRAINDICACIONES:**

OTEZLA está contraindicado en el embarazo.

OTEZLA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a apremilast o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARM. CARINA A. FLORES  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 IF-2018-08392025-APN-DEPM-ANMAT  
 MONTE VERDE S.A.

50

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Diarrea, náuseas y vómitos

Ha habido reportes posteriores a la comercialización informando diarrea, náuseas y vómitos severos asociados con el uso de OTEZLA. La mayor parte de los eventos ocurrieron dentro de las primeras semanas de tratamiento. En algunos casos los pacientes fueron internados. Los pacientes de 65 años o mayores y los pacientes que toman medicamentos que pueden llevar a depleción de volumen o hipotensión pueden tener mayor riesgo de complicaciones por diarrea, náuseas y vómitos severos. Monitorear a los pacientes que presenten más susceptibilidad a las complicaciones por diarrea o vómitos. Los pacientes que redujeron la dosis o discontinuaron OTEZLA por lo general mejoraron rápidamente. Considerar la reducción o suspensión de la dosis de OTEZLA si los pacientes experimentan diarrea, náuseas o vómitos severos.

### Depresión

El tratamiento con OTEZLA está asociado con un aumento de las reacciones adversas de depresión. Antes de administrar OTEZLA a pacientes con antecedentes de depresión y/o pensamientos o conducta suicida los prescriptores deben ponderar cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con OTEZLA en dichos pacientes. Debe aconsejarse a los pacientes, a sus acompañantes terapéuticos y a sus familiares acerca de la necesidad de estar alertas ante la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas u otros cambios anímicos, y en caso de que estos cambios se produzcan, contactar al personal sanitario. Los prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de continuar el tratamiento con OTEZLA si se producen dichos eventos.

**Artritis psoriásica:** Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 3 estudios clínicos controlados, 1,0% (10/998) de los sujetos tratados con OTEZLA reportaron depresión o ánimo deprimido, en comparación con el 0,8% (4/495) tratados con placebo. Durante los estudios clínicos, 0,3% (4/1441) de los sujetos tratados con OTEZLA discontinuaron el tratamiento debido a depresión o ánimo deprimido en comparación con ninguno en sujetos tratados con placebo (0/495). Se reportó depresión como grave en 0,2% (3/1441) de los sujetos expuestos a OTEZLA, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/495). Se han observado casos de ideación y conducta suicida en 0,2% (3/1441) de los sujetos mientras recibían OTEZLA, en comparación con ninguno de los tratados con placebo (0/495). En los estudios clínicos, 2 sujetos que recibían placebo se suicidaron, en comparación con ninguno de los tratados con OTEZLA.

**Psoriasis:** Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 3 estudios clínicos controlados, 1,3% (12/920) de los sujetos tratados con OTEZLA reportaron depresión, en comparación con 0,4% (2/506) tratados con placebo. Durante los estudios clínicos, 0,1% (1/1308) de los sujetos tratados con OTEZLA discontinuaron el tratamiento debido a depresión, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/506). La depresión se reportó como grave en 0,1% (1/1308) de los sujetos expuestos a OTEZLA, en comparación con ninguno de los tratados con placebo (0/506). Se han observado casos de conducta suicida en 0,1% (1/1308) de los sujetos mientras recibían OTEZLA, comparados con 0,2% (1/506) de los sujetos tratados con placebo. En los estudios clínicos, un paciente tratado con OTEZLA intentó suicidarse, mientras que otro que recibía placebo se suicidó.

### Descenso de peso

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARM. MARINA A. FLORES  
DIRECTORA TÉCNICA  
AUTORIZADA  
1582 - MP 14128  
CONFEVERB S.

IF-2018-08692025-APN-DERM#ANMAT 10



Durante el período controlado de los estudios en artritis psoriásica (PsA, por sus siglas en inglés), se reportó descenso del peso corporal entre 5%-10% en 10% (49/497) de los sujetos tratados con OTEZLA 30 mg dos veces al día en comparación con 3,3% (16/495) tratados con placebo.

Durante el período controlado de los estudios en psoriasis, se produjo disminución de peso corporal entre 5%-10% en 12% (96/784) de los sujetos tratados con OTEZLA, en comparación con 5% (19/382) tratados con placebo. En 2% (16/784) de los sujetos tratados con OTEZLA 30 mg dos veces al día se produjo una disminución del peso corporal de  $\geq 10\%$ , en comparación con 1% (3/382) de los sujetos tratados con placebo.

Debe monitorearse con regularidad el peso de los pacientes tratados con OTEZLA. Si se produce una pérdida de peso inexplicable o clínicamente importante, dicha pérdida de peso debe evaluarse y debe considerarse la discontinuación de OTEZLA.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concomitante del inductor enzimático potente del citocromo 450, rifampicina, resultó en una reducción de la exposición enzimática de apremilast, lo cual puede resultar en una pérdida de eficacia de OTEZLA. En consecuencia, no se recomienda el uso de inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (como por ejemplo rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) con OTEZLA.

## Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones y ratas con apremilast para evaluar su potencial carcinogénico. No se observó evidencia de tumores inducidos por apremilast en los ratones a dosis orales de hasta 8,8 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) basándose en un AUC (1000 mg/kg/día) ni en ratas a dosis orales de hasta aproximadamente 0,08 y 1,1 veces la MRHD, (20 mg/kg/días en machos y 3 mg/kg/día en hembras, respectivamente). Apremilast resultó negativo en el ensayo de Ames, en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos en sangre periférica humana y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratón.

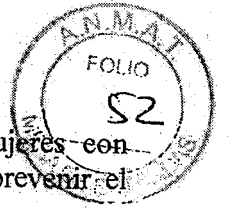
En un estudio de fertilidad en ratones machos, apremilast a dosis orales de hasta alrededor de 3 veces la MRHD basadas en el AUC (hasta 50 mg/kg/día) no produjo efectos en la fertilidad de los machos. En un estudio de fertilidad de ratones hembra, se administró apremilast a dosis orales de 10, 20, 40 u 80 mg/kg/día. A dosis de  $\geq 1,8$  veces la MRHD ( $\geq 20$  mg/kg/día), se prolongaron los ciclos estrales debido a la extensión del período de diestro que resultó en un intervalo más extenso hasta el apareamiento. Los ratones hembra que quedaron preñados con dosis de 20 mg/kg/día y superiores también presentaron mayores incidencias de pérdidas postimplante iniciales. No se observó efecto de apremilast a dosis aproximadamente 1,0 veces la MRHD (10 mg/kg/día).

## EMBARAZO Y LACTANCIA:

Mujeres con capacidad de gestación

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARMA MARINA A. FLORES  
REGISTRADA TÉCNICA  
MEXICO - MP 14128  
MONTE VERDE S.A. 11  
IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT



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.

### Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con OTEZLA en mujeres embarazadas. En estudios de desarrollo embriofetal en animales, la administración de apremilast a monos cynomolgus durante la organogénesis resultó en el aumento relacionado con la dosis de aborto/muerte embriofetal ante exposiciones de dosis 2,1 veces la dosis terapéutica humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés) y sin efecto adverso a una exposición de 1,4 veces la MRHD. En ratones, no hubo malformaciones inducidas por apremilast en exposiciones hasta 4 veces la MRHD. No se han establecido para OTEZLA las incidencias de malformaciones y pérdidas del embarazo en embarazos humanos. Sin embargo, todos los embarazos, independientemente de la exposición de la droga, tienen una tasa natural del 2% a 4% para malformaciones mayores, y 15% a 20% para pérdida del embarazo .

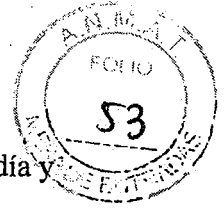
### Consideraciones clínicas

#### Trabajo de parto y parto

Se desconocen los efectos de OTEZLA sobre el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas. En ratones, se observó distocia en dosis correspondientes a  $\geq 4$  veces la MRHD (sobre una base de AUC a dosis  $\geq 80$  mg/kg/día) de apremilast.

### Datos de investigaciones con animales

Desarrollo embriofetal en monos: En un estudio de desarrollo embriofetal, se administró apremilast a monos cynomolgus en dosis de 20, 50, 200 o 1000 mg/kg/día durante el período de organogénesis (Día 20 a 50 de la gestación). Hubo un aumento relacionado con la dosis de abortos espontáneos en los que la mayoría de los abortos ocurrieron durante las semanas 3 a 4 de la dosis en el primer trimestre, a dosis aproximadamente 2,1 veces la MRHD y superiores (sobre una base de AUC a dosis de 20 mg/kg/día). No se observaron efectos abortivos a una dosis de aproximadamente 1,4 veces la MRHD (sobre una base de AUC a una dosis de 20



mg/kg/día). Sin embargo, hubo evidencia de efecto teratogénico a dosis de 20 mg/kg/día y superiores cuando se examinaron en el día 100; no se examinaron los fetos abortados.

*Desarrollo embriofetal en ratones:* En un estudio de desarrollo embriofetal, se administró apremilast en dosis de 250, 500 o 750 mg/kg/día a DAMS durante la organogénesis (Día 6 a 15 de la gestación). En un estudio combinado de desarrollo embriofetal y fertilidad, se administró apremilast en dosis de 10, 20, 40 u 80 mg/kg/día comenzando 15 días antes de la cohabitación y continuando hasta el Día 15 de la gestación. No se observaron resultados teratogénicos atribuidos a apremilast en ningún estudio; sin embargo, hubo un aumento en la pérdida posimplantación a dosis correspondientes a una exposición sistémica de 2,3 veces la MRHD y superiores ( $\geq 20$  mg/kg/día). A dosis de  $\geq 20$  mg/kg/día se observaron variaciones esqueléticas incluyendo sitios de osificación incompleta de tarsos, cráneos, esternones y vértebras. No se observaron efectos a una dosis de aproximadamente 1,3 veces la MRHD (10 mg/kg/día).

*Desarrollo prenatal y posnatal en ratones:* En un estudio prenatal y posnatal en ratones, se administró apremilast a ratones hembras preñadas a dosis de 10, 80 o 300 mg/kg/día a partir del Día 6 de la gestación hasta el Día 20 de la lactancia, con destete el día 21. Se produjo distocia, viabilidad reducida y pesos reducidos al nacer a dosis correspondientes a  $\geq 4,0$  veces la MRHD (basándose en un AUC (área bajo la curva, por sus siglas en inglés) en dosis de  $\geq 80$  mg/kg/día). No se observaron efectos adversos en dosis 1,3 veces la MRHD (10 mg/kg/día). No hubo evidencia de deterioro funcional del desarrollo físico, la conducta, la capacidad de aprendizaje, la competencia inmunológica ni la fertilidad en las crías a dosis de hasta 7,5 veces la MRHD (basándose en un AUC a una dosis de 300 mg/kg/día).

#### **Madres en período de lactancia**

Se desconoce si OTEZLA, o sus metabolitos, se excretan en la leche humana; sin embargo, se detectó apremilast en la leche de ratones en período de lactancia. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución si se suministra OTEZLA a mujeres embarazadas.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

##### **Experiencia en estudios clínicos**

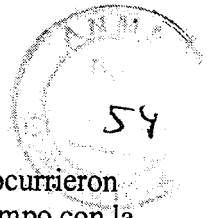
Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

##### Estudios clínicos en artritis psoriásica

Se evaluó OTEZLA en 3 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo [Estudios PsA-1, PsA-2, y PsA3] de diseño similar en adultos con artritis psoriásica activa. Durante los 3 estudios, se aleatorizaron 1493 pacientes de igual manera a placebo, OTEZLA 20 mg dos veces al día u OTEZLA 30 mg dos veces al día. Se hizo titulación en los primeros 5 días. Los pacientes tratados con placebo cuyos recuentos de articulaciones dolorosas e inflamadas no habían mejorado en un mínimo del 20% fueron aleatorizados nuevamente 1:1 de forma ciega a OTEZLA 20 mg dos veces al día o a 30 mg dos veces al día en la semana 16, mientras que los pacientes tratados con OTEZLA permanecieron con su tratamiento inicial. El rango de edad era de 18 a 83 años, con una edad general media de 51 años.

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FLORES, KARINA A. FLORES  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
MEXICO  
562 - MF 14123  
13  
IF-2018-08392025-APN-DEMA-ANMAT



La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes mencionadas en la Tabla 5 ocurrieron dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y tendieron a resolverse con el tiempo con la dosis continua. Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia fueron diarrea, cefalea y náuseas. Las más frecuentes que llevaron a la discontinuación de los pacientes tratados con OTEZLA fueron náuseas (1,8%), diarrea (1,8%) y cefalea (1,2%). La proporción de pacientes con artritis psoriásica que discontinuaron el tratamiento debido a reacción adversa fue 4,6% para aquellos tratados con OTEZLA 30 mg dos veces al día y 1,2% para los tratados con placebo.

**Tabla 5: Reacciones adversas reportadas en ≥2% de los pacientes tratados con OTEZLA 30 mg dos veces al día y ≥1% que las observadas en pacientes tratados con placebo hasta el Día 112 (Semana 16)**

Término preferido	Placebo		OTEZLA 30 mg dos veces al día	
	Día 1 a 5 (N=495) n (%) <sup>c</sup>	Día 6 a Día 112 (N=490) n (%)	Día 1 a 5 (N=497) n (%)	Día 6 a Día 112 (N=493) n (%)
Diarrea <sup>a</sup>	6 (1,2)	8 (1,6)	46 (9,3)	38 (7,7)
Náusea <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 de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	3 (0,6)	9 (1,8)	3 (0,6)	19 (3,9)
Vómitos <sup>a</sup>	2 (0,4)	2 (0,4)	4 (0,8)	16 (3,2)
Nasofaringitis <sup>b</sup>	1 (0,2)	8 (1,6)	1 (0,2)	13 (2,6)
Dolor abdominal superior <sup>b</sup>	0 (0,0)	1 (0,2)	3 (0,6)	10 (2,0)

<sup>a</sup>De las reacciones adversas gastrointestinales reportadas, 1 sujeto experimentó una reacción adversa seria de náuseas y vómitos en OTEZLA 30 mg dos veces al día; 1 sujeto tratado con OTEZLA 20 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa seria de diarrea; 1 sujeto tratado con OTEZLA 30 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa seria de cefalea.

<sup>b</sup>De las reacciones adversas al fármaco reportadas ninguna fue seria.

<sup>c</sup>n (%) indica la cantidad de pacientes y el porcentaje.

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con OTEZLA en estudios clínicos, incluidos los estudios de extensión:

**Trastornos del sistema inmunológico:** Hipersensibilidad

**Investigaciones:** Descenso de peso

**Trastornos gastrointestinales:** Movimientos intestinales frecuentes, enfermedad por reflujo esofágico, dispepsia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Disminución del apetito\*

**Trastornos del sistema nervioso:** Migraña

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Tos

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Erupción

\*1 paciente tratado con OTEZLA 30 mg dos veces al día experimentó una reacción adversa seria.

Estudios clínicos en psoriasis:

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)



IF-2018-08392025-APN-14 DERM#ANMAT





Se evaluó la seguridad de OTEZLA® en 1426 sujetos en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa quienes eran candidatos a fototerapia o terapia sistémica. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir OTEZLA 30 mg dos veces al día o placebo dos veces al día. Se hizo titulación en los primeros 5 días. La edad de los participantes oscilaba entre los 18 y 83 años, con una edad general media de 46 años.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas e infección de las vías respiratorias superiores. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación de sujetos tratados con OTEZLA fueron náuseas (1,6%), diarrea (1,0%) y cefalea (0,8%). La proporción de sujetos con psoriasis que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue 6,1% para sujetos tratados con OTEZLA 30 mg dos veces al día y 4,1% para sujetos tratados con placebo.

**Tabla 6: Reacciones adversas reportadas en ≥1% de sujetos tratados con OTEZLA y con mayor frecuencia que los sujetos tratados con placebo, hasta el Día 112 (Semana 16)**

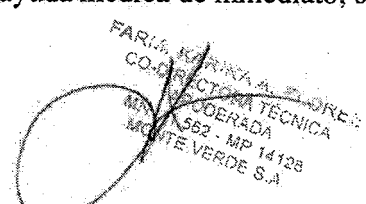
Término preferido	Placebo (N=506) n (%)	OTEZLA 30 mg dos veces al día (N=920) n (%)
Diarrea	32 (6)	160 (17)
Náusea	35 (7)	155 (17)
Infección de las vías respiratorias superiores	31 (6)	84 (9)
Cefalea tensional	21 (4)	75 (8)
Cefalea	19 (4)	55 (6)
Dolor abdominal*	11 (2)	39 (4)
Vómitos	8 (2)	35 (4)
Fatiga	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)
Abscesos dentales	0 (0)	10 (1)
Foliculitis	0 (0)	9 (1)
Cefalea sinusal	0 (0)	9 (1)

\*Dos sujetos tratados con OTEZLA experimentaron reacción adversa seria de dolor abdominal.

En 0,3% (4/1184) de participantes se produjo empeoramiento severo de la psoriasis (rebote) luego de la discontinuación del tratamiento con OTEZLA.

## **SOBREDOSIS**

En caso de producirse sobredosis, los pacientes deben buscar ayuda médica de inmediato; se recomienda un cuidado sintomática y de soporte.



56  
**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**  
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**  
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C

**PRESENTACIÓN:**

OTEZLA se presenta en comprimidos recubiertos con película en forma de rombo en las siguientes concentraciones: comprimido de 10 mg de color rosa, con "APR" grabado en una cara y "10" en la otra cara; comprimido de 20 mg de color marrón, con "APR" grabado en una cara y "20" en la otra cara; comprimido de 30 mg de color beige, "APR" grabado en una cara y "30" en la otra cara.

Inicio de tratamiento:

Envase desplegable conteniendo: 27 comprimidos recubiertos (4 comprimidos recubiertos de 10 mg, 4 comprimidos de 20 mg y 19 comprimidos de 30 mg).

Tratamiento:

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos de 30 mg para un mes

Envase conteniendo 168 comprimidos recubiertos de 30 mg para tres meses.

**Fecha de última revisión:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

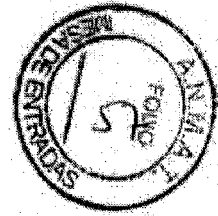
**DOMICILIO:** Ruta 40 s/n°, esquina calle 8, Pocito, Provincia de San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina L. Manzur, Farmacéutica

**LUGAR DE PROCEDENCIA:** Suiza/Canadá

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARM. MARINA A. FLORES  
COMISIÓN TÉCNICA  
PRODERADA  
MP 0552 - MP 14128  
IF-2018-08392025-APN-DE-16



**ELABORADO EN:**

**CELGENE INTERNATIONAL SARL**, Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza  
**PATHEON INC.**, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canadá.

**ACONDICIONADOR PRIMARIO:**

**CELGENE INTERNATIONAL SARL**, Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza  
**PATHEON INC.**, 111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canadá.

**ACONDICIONADOR SECUNDARIO:**

**MONTE VERDE S.A.** Ruta 40 s/n°, esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

OTZ PI AR- 002/OCT 30 (REV 06/2017 FDA)

FARM. MARTINA A. FLORES  
FARMACIA TECNICA  
MIN. SALUD - MP 14128  
MONTE VERDE S.A.  
IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT 17



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-08392025-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 26 de Febrero de 2018

**Referencia:** 14512-17-1 PROSPECTO OTEZLA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.02.26 07:22:12 -03'00'

Federico Pastore  
Asistente técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.26 07:22:13 -03'00'

## PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### OTEZLA APREMILAST Comprimidos recubiertos



Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Otezla y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Otezla?
3. Cómo tomar Otezla?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Otezla
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Otezla y para qué se utiliza?

##### Qué es Otezla?

Otezla contiene el principio activo "apremilast". Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la fosfodiesterasa 4, que ayudan a reducir la inflamación.

##### Para qué se utiliza Otezla?

Otezla se utiliza para tratar a adultos con las siguientes enfermedades:

**Artritis psoriásica:** OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

**Psoriasis en placas de moderada a grave:** OTEZLA está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de severa a moderada que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica.

##### Qué es la artritis psoriásica?

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, generalmente va acompañada de psoriasis, una enfermedad inflamatoria de la piel.

  
CAROLINA FLORES  
COORDINADORA TÉCNICA  
APODERADA  
11 562 310 1110  
MATE VERDE S.A.  
IF-2018-08392031-APN-DEMN#ANMAT

## Qué es la psoriasis en placas?

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel, que puede producir lesiones rojas, descamativas, engrosadas, con picor o dolorosas sobre la piel, y también puede afectar al cuero cabelludo y a las uñas.



## Cómo actúa Otezla?

La artritis psoriásica y la psoriasis son, por lo general, enfermedades crónicas que actualmente no tienen cura. Otezla actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo que se llama "fosfodiesterasa 4", que está involucrada en el proceso inflamatorio. Al reducir la actividad de esta enzima, Otezla puede ayudar a controlar la inflamación asociada a la artritis psoriásica y a la psoriasis y, de este modo, reducir los signos y los síntomas de estas enfermedades.

En la artritis psoriásica, el tratamiento con Otezla produce una mejoría en las articulaciones inflamadas y dolorosas y puede mejorar su función física general.

En la psoriasis, el tratamiento con Otezla reduce las placas de psoriasis en la piel y otros signos y síntomas de la enfermedad.

Otezla también ha mostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes con psoriasis o con artritis psoriásica. Esto significa que el impacto de su enfermedad en las actividades cotidianas, en las relaciones y en otros factores debe ser menor que antes.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Otezla?

### No tome Otezla:

- Si es alérgico a Apremilast o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Otezla.

### Síntomas que debería tener en consideración

Si su médico considera que tiene un peso inferior al normal y usted observa una **pérdida involuntaria de peso** mientras está en tratamiento con OTEZLA, debe informar a su médico.

Si tiene **problemas de riñón graves**, entonces la dosis recomendada de Otezla es de 30 mg **una vez al día (dosis de la mañana)**. Su médico le indicará cómo aumentar la dosis cuando empiece a tomar Otezla por primera vez.

Antes de iniciar el tratamiento con OTEZLA, informe a su médico si experimenta síntomas de **empeoramiento de la depresión con comportamiento o pensamientos suicidas**, especialmente si toma otros medicamentos, puesto que algunos pueden aumentar la probabilidad de que se produzcan estos efectos adversos. Así mismo, usted o su cuidador deben informar inmediatamente a su médico de cualquier cambio de comportamiento o estado de ánimo, así como de cualquier pensamiento suicida que pueda tener. También es posible que experimente falta de sueño o estado de ánimo depresivo.

Consulte a su médico si presenta **cuadros severos de diarrea, náuseas y vómitos**.



### **Niños y adolescentes**

Otezla no se ha estudiado en niños y adolescentes; por lo tanto, no se recomienda utilizarlo en niños y adolescentes de 17 años o menores.

### **Otros medicamentos y Otezla**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta y los medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que Otezla puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de Otezla.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Otezla si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- rifampicina: un antibiótico que se utiliza para la tuberculosis;
- fenitoína, fenobarbital y carbamazepina: medicamentos que se utilizan en el tratamiento de las crisis convulsivas o de la epilepsia;
- hierba de San Juan: un medicamento a base de plantas que se utiliza para la ansiedad y la depresión leves.

### **Embarazo y lactancia**

Hay poca información relativa a los efectos de Otezla durante el embarazo. No se debe quedar embarazada mientras toma este medicamento y debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Otezla. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Otezla no debe utilizarse mientras se esté dando el pecho.

Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o si está en periodo de lactancia o tiene intención de hacerlo, informe a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Otezla contiene lactosa**

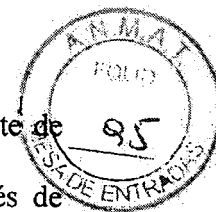
Otezla contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Otezla?**

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.

#### **Cuánto tomar?**

- Cuando empiece a tomar Otezla por primera vez, recibirá un “pack de inicio de tratamiento” que contiene todas las dosis de la forma descrita en la tabla siguiente.
- El “pack de inicio de tratamiento” está claramente etiquetado para estar seguros de que toma la dosis correcta a la hora correcta.
- Su tratamiento comenzará a una dosis más baja e irá aumentando paulatinamente durante los primeros 6 días de tratamiento.



- El “pack de inicio de tratamiento” también contendrá el número suficiente de comprimidos para otros 8 días a la dosis recomendada (días del 7 al 14).
- La dosis recomendada de Otezla es de 30 mg dos veces al día después de completar la fase de escalado, una dosis de 30 mg por la mañana y una dosis de 30 mg por la noche, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos.
- Esto hace una dosis diaria total de 60 mg. Al final del día 6 ya habrá alcanzado esta dosis recomendada.
- Una vez alcanzada la dosis recomendada, los envases recetados contendrán únicamente los comprimidos de 30 mg. Solo tendrá que pasar por este proceso de ir aumentando la dosis paulatinamente una vez, aunque tenga que reiniciar el tratamiento.

Día	Dosis de la mañana	Dosis de la noche	Dosis diaria total
Día 1	10 mg (rosa)	NO tome la dosis	10 mg
Día 2	10 mg (rosa)	10 mg (rosa)	20 mg
Día 3	10 mg (rosa)	20 mg (marrón)	30 mg
Día 4	20 mg (marrón)	20 mg (marrón)	40 mg
Día 5	20 mg (marrón)	30 mg (beige)	50 mg
Día 6 en adelante	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

#### Personas con problemas de riñón

Si tiene problemas de riñón graves, entonces la dosis recomendada de Otezla es de 30 mg **una vez al día (dosis de la mañana)**. Su médico le indicará cómo aumentar la dosis cuando empiece a tomar Otezla por primera vez.

#### Cómo y cuándo tomar Otezla?

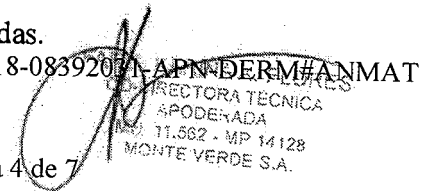
- Trague los comprimidos enteros, preferiblemente con agua.
- Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos.
- Tome Otezla aproximadamente a la misma hora cada día, un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche.
- Si no mejora su enfermedad después de seis meses de tratamiento, consulte a su médico.

#### Si toma más Otezla del que debe

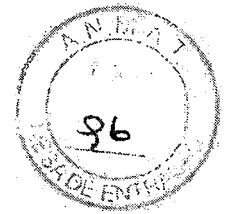
Si toma más Otezla del que debe, consulte a un médico o vaya a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y el prospecto con usted.

#### Si olvidó tomar Otezla

- Si se salta una dosis de Otezla, tómela lo antes posible. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada. Tómese la siguiente dosis a su hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.







**Si interrumpe el tratamiento con Otezla**

- Debe continuar tomando Otezla hasta que su médico le indique que lo deje.
- No deje de tomar Otezla sin consultar antes a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Se han registrado casos poco frecuentes de comportamiento o pensamientos suicidas (incluido el suicidio consumado). Informe inmediatamente a su médico de cualquier sensación de depresión, pensamientos suicidas o comportamiento suicida que pueda tener. También es posible que experimente falta de sueño (frecuente) o estado de ánimo depresivo (frecuente).

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea
- náuseas

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- tos
- dolor de espalda
- vómitos
- cansancio
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- deposiciones frecuentes
- dificultad para dormir (insomnio)
- indigestión o ardor de estómago
- dolores de cabeza, migrañas o dolores de cabeza de tensión
- infecciones del tracto respiratorio superior tales como resfriado, moqueo, infección de los senos paranasales (sinusitis)
- inflamación e hinchazón de las vías que van a los pulmones (bronquitis)
- resfriado común (nasofaringitis)
- depresión

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- erupción
- pérdida de peso
- reacción alérgica
- sangrado en el intestino o en el estómago
- ideación o comportamiento suicida

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 este prospecto

FARMACIA LA FLOR  
CALLE LA FLOR  
CAROLINA  
PUERTO RICO  
00986  
TEL: (787) 411-1412  
MP 14128  
MONTEVERDE S.A.

### 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 este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través de la ficha que está en la página de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-134.

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

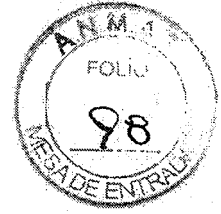
#### **HOSPITAL POSADAS**

TELÉFONO: (011)4654-6648/4658-7777

### 5. Conservación de Otezla

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.



## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Otezla

El principio activo es apremilast.

- Cada comprimido recubierto contiene 10, 20 ó 30 mg de Apremilast.
- Los demás componentes del núcleo del comprimido son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
- El recubrimiento contiene alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172).
- El comprimido recubierto de 20 mg contiene también óxido de hierro amarillo (E172).
- El comprimido recubierto de 30 mg contiene también óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro negro (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Otezla 10 mg es un comprimido recubierto con forma de rombo, de color rosa, con "APR" grabado en una cara y "10" en la otra cara.

Otezla 20 mg es un comprimido recubierto con forma de rombo, de color marrón con "APR" grabado en una cara y "20" en la otra cara.

Otezla 30 mg es un comprimido recubierto con forma de rombo, de color beige, con "APR" grabado en una cara y "30" en la otra cara.

Envase de inicio de tratamiento: contiene 27 comprimidos recubiertos (4 de 10 mg, 4 de 20 mg y 19 de 30 mg).

Envase conteniendo 56 comprimidos (30 mg)  
Envase conteniendo 168 comprimidos (30 mg).

### Fecha de última revisión:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina L. Manzur, Farmacéutica

**LUGAR DE PROCEDENCIA:** Canadá /Suiza

**ELABORACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN:**  
**CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)**

**ACONDICIONADO SECUNDARIO EN:**

**MONTE VERDE S.A.** Ruta 40 s/n°, esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

IF-2018-08392031-APN/DERM#ANMAT

OTZ PA AR- 002/OCT 30 (REV. 06/2017 FDA)

FABR. PA. VERDE S.A. FLORES  
COR. B. 2017  
CALLE 8  
P. 11128



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-08392031-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 26 de Febrero de 2018

**Referencia:** 14512-17-1 INF PACIENTE OTEZLA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.02.26 07:22:28 -03'00'

Federico Pastore  
Asistente técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.26 07:22:28 -03'00'