Azumel 10 - 30
Apremilast 10 - 30 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Azumel 10: cada Comprimido Recubierto contiene: Apremilast 10 mg. Excipientes: Lactosa 57 mg, Laurilsulfato de Sodio 1 mg, Povidona 3 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 3 mg, Estearato de Magnesio 1 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 100 mg, Rojo Óxido Férrico 0,02 mg, Alcohol Polivinílico 1,60 mg, Dióxido de Titanio 1 mg, Polietilenglicol 0,8 mg, Talco 0,6 mg.
Azumel 30: cada Comprimido Recubierto contiene: Apremilast 30 mg. Excipientes: Lactosa 171 mg, Laurilsulfato de Sodio 3 mg, Povidona 9 mg, Carboximetilcelulosa Reticulada 9 mg, Estearato de Magnesio 3 mg, Celulosa Microcristalina c.s.p. 300 mg, Rojo Óxido Férrico 0,35 mg, Amarillo Óxido Férrico 0,15 mg, Alcohol Polivinílico 4,80 mg, Dióxido de Titanio 3 mg, Polietilenglicol 2,4 mg, Talco 1,8 mg.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04AA32.

INDICACIONES
Artritis psoriásica
Azumel está indicado para el tratamiento de la Artritis Psoriásica (APs) activa.
Psoriasis
Azumel está indicado en el tratamiento de la Psoriasis en placas crónica, de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico.
Úlceras orales asociadas a la Enfermedad de Behçet
Azumel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con úlceras orales asociadas a la Enfermedad de Behçet (EB).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Mecanismo de acción
Apremilast es una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe a la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4, por sus siglas en inglés). Actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.
La PDE4 es una fosfodiesterasa específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la fosfodiesterasa dominante en las células inflamatorias. La inhibición de la PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc, el cual a su vez disminuye la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión de TNF-alfa, IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMPc 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.
En pacientes con artritis psoriásica, Apremilast modula de manera significativa, aunque sin inhibir por completo, los niveles de proteínas plasmáticas de IL-1alfa, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1beta, MMP-3 y TNF-alfa. Tras 40 semanas de tratamiento con Apremilast, se observa una disminución en los niveles de proteínas plasmáticas de IL-17 e IL-23, y un aumento de IL-10. En pacientes con psoriasis, Apremilast disminuye 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, por su sigla en inglés), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8.
En los estudios clínicos en pacientes con la enfermedad de Behçet tratados con Apremilast, se observó una asociación positiva significativa entre el cambio en el TNF-α plasmático y la eficacia clínica, medida por el número de úlceras bucales.
Apremilast administrado a dosis de hasta 50 mg dos veces al día no prolongó el intervalo QT en sujetos sanos.
Farmacocinética
Absorción
Apremilast se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral absoluta del 73 % aproximadamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) en una mediana de tiempo (tmáx) de 2,5 horas aproximadamente. La farmacocinética de Apremilast es lineal, con un aumento en la exposición sistémica proporcional a la dosis 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 es aproximadamente del 68 %. El volumen de distribución (Vd) aparente medio es de 87 l, lo cual indica distribución extravascular.
Biotransformación
Apremilast se metaboliza extensamente tanto por vías mediadas por el citocromo P450 (CYP) como por vías no mediadas por CYP, incluyendo vías de oxidación, hidrólisis y conjugación, lo cual sugiere que es improbable que la inhibición de una única vía de aclaramiento cause una interacción medicamentosa significativa. El metabolismo oxidativo de Apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con alguna participación 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 recupera en orina y en heces, respectivamente. El principal metabolito inactivo circulante es el conjugado glucurónido 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 inhibe ni induce a las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración concomitante de Apremilast con sustratos de las enzimas del CYP afecte el aclaramiento y la exposición de los principios activos que se metabolizan por estas enzimas.
In vitro, Apremilast es un sustrato y un inhibidor débil de la glicoproteína P (gp-P) (concentración inhibitoria 50 [CI50] > 50 mcmolar); sin embargo, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes mediadas por esta glicoproteína.
In vitro, Apremilast tiene escaso o ningún efecto inhibidor (CI50 > 10 mcmolar) en el transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) 2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3, o en la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), y no es un sustrato de estos transportadores. Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando Apremilast se administra concomitantemente con medicamentos que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.
Eliminación
El aclaramiento plasmático medio de Apremilast es de 10 l/h en sujetos sanos, con una vida media de eliminación terminal de 9 horas aproximadamente. Tras la administración oral de Apremilast con radiomarcado, alrededor del 58 % y del 39 % de la radiactividad se recupera en la orina y en las heces, respectivamente, con alrededor del 3 % y del 7 % de la dosis radiactiva recuperada como Apremilast en la orina y en las heces, respectivamente.
Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
La exposición de Apremilast en sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años) es aproximadamente un 13 % mayor en el área bajo la curva (ABC) y aproximadamente un 6 % mayor en la Cmáx en comparación con los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años). Los datos farmacocinéticos son limitados en sujetos mayores de 75 años. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.
Insuficiencia renal
No se observa una diferencia significativa en la farmacocinética de Apremilast entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los sujetos sanos.
Los resultados respaldan que no sea 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 severa (Filtración Glomerular estimada [FGe] menor de 30 ml/min/1,73 m2 o *clearance* de creatinina [Clcr] < 30 ml/min). En 8 pacientes con insuficiencia renal severa que recibieron una dosis de 30 mg de Apremilast, el ABC y la Cmáx de Apremilast aumentaron aproximadamente un 89 % y un 42 %, respectivamente.
Insuficiencia hepática
La farmacocinética de Apremilast y la de su principal metabolito M12 no se ven afectadas en la insuficiencia hepática moderada o severa. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con **Azumel** debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis, de la artritis psoriásica o de la enfermedad de Behçet.
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 aumento progresivo de la dosis como se muestra en la tabla 1, que se realiza por única vez. Después del aumento inicial progresivo de la dosis, no es necesario una nueva titulación de la misma.
Tabla 1: Programa de aumento progresivo de la 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

a.m.: antes del mediodía
p.m.: posterior al mediodía
Si el paciente olvida una dosis, debe tomarla lo antes posible. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, debe saltear la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis en el horario habitual. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.
Con Apremilast se observa la máxima mejoría en las primeras 24 semanas de tratamiento para la artritis psoriásica y la psoriasis y en las primeras 12 semanas del tratamiento para la enfermedad de Behçet. Si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico después de ese período de tiempo, se debe reconsiderar el tratamiento. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento de forma periódica.
Posología en poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en esta población de pacientes.
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 severa (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/minuto, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Para el aumento progresivo inicial de la dosis en estos pacientes, se recomienda tomar únicamente las dosis de Apremilast de la mañana del programa de la Tabla 1 y saltearse las dosis de la noche.
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, por lo cual no debe utilizarse **Azumel** en este grupo etario.
Modo de Administración
Azumel se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES
Azumel está contraindicado en:
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Apremilast o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
- Embarazo (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Diarrea, náuseas y vómitos
Ha habido reportes durante la poscomercialización de diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave asociados al uso de Apremilast, la mayoría de los cuales tuvieron lugar en las primeras semanas de tratamiento. En algunos casos los pacientes fueron hospitalizados. Los pacientes de 65 años o más pueden tener un mayor riesgo de complicaciones. Si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos de carácter grave, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Apremilast.
Trastornos psiquiátricos
Apremilast se asocia con un riesgo mayor de trastornos psiquiátricos como insomnio y depresión. Se han observado casos de ideación y conducta suicida, incluyendo casos de suicidio, en pacientes con y sin antecedentes de depresión (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los riesgos y beneficios de iniciar o continuar el tratamiento con Apremilast deben evaluarse detenidamente si los pacientes presentaran síntomas psiquiátricos anteriores o actuales o si se ha previsto el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan causar probablemente acontecimientos psiquiátricos. Es preciso informar tanto a los pacientes como a sus 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 **Azumel** se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").
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 debe evaluar a estos pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento.
Pacientes con intolerancia a la lactosa
Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.
Interacciones medicamentosas
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 (por ejemplo, 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 (ABC) de Apremilast y de la concentración sérica máxima (Cmáx) aproximadamente del 72 % y del 43 %, respectivamente. La exposición de Apremilast se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, 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, en consecuencia 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, en consecuencia 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, en consecuencia se puede administrar Apremilast de forma concomitante con estos anticonceptivos orales.
Datos preclínicos de seguridad
No se observan 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 fototoxicidad.
Fertilidad y desarrollo embrionario temprano
En un estudio de fertilidad en 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) para la fertilidad de los machos fue mayor de 50 mg/kg/día (3 veces la exposición clínica).
En un estudio combinado de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal y de fertilidad en ratones hembra con dosis orales de 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día se observó una prolongación de los ciclos estrales y un mayor tiempo hasta el apareamiento con dosis iguales a 20 mg/kg/día y superiores. A pesar de esto, todos los ratones se aparearon y las tasas de gestación no se vieron afectadas. El nivel sin efecto observado (NOEL, por sus siglas en inglés) para la fertilidad de las hembras fue de 10 mg/kg/día (1 vez la exposición clínica).
Desarrollo embrio-fetal
En un estudio combinado de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal y de fertilidad en ratones hembra con dosis orales de 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día, se observó un aumento del peso absoluto y/o relativo del corazón de las madres con 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 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 dosis de 40 y 80 mg/kg/día. En los ratones, el NOEL en el desarrollo en la madre fue de 10 mg/kg/día (1,3 veces la exposición clínica).
En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrio-fetal en monos, dosis orales de 20, 50, 200 y 1000 mg/kg/día dieron lugar a un aumento, relacionado con la dosis, de pérdidas prenatales (abortos) con dosis de 50 mg/kg/día y superiores; no se observó ningún efecto relacionado con el medicamento del ensayo en las pérdidas prenatales a dosis de 20 mg/kg/día (1,4 veces la exposición clínica).
Desarrollo prenatal y posnatal
En un estudio prenatal y posnatal se administró Apremilast por vía oral a ratones hembra preñados a dosis de 10, 80 y 300 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Se observó reducción en el peso corporal y en la ganancia de peso de las madres, así como un caso de muerte asociada a dificultad en el parto con la dosis de 300 mg/kg/día. También se observaron signos físicos de toxicidad materna asociados al parto en un ratón con la dosis de 80 mg/kg/día y con la dosis de 300 mg/kg/día. Se observó un aumento del número de muertes perinatales y posnatales de las crías y una reducción en la ganancia de peso de las crías durante la primera semana de lactancia con dosis ≥ 80 mg/kg/día (≥ 4 veces la exposición clínica). No hubo efectos asociados a Apremilast en la duración de la gestación, el número de ratones preñados al final del período de gestación, el número de ratones que parieron una camada, ni ningún efecto en el desarrollo de las crías pasado el día 7 de vida.
Es probable que los efectos en el desarrollo de las crías observados durante la primera semana del período posnatal estuvieran asociados a la toxicidad de Apremilast en las crías (peso y viabilidad de las crías reducidos) y/o a la falta de cuidados maternos (mayor incidencia de ausencia de leche en los estómagos de las crías). Todos los efectos en el desarrollo se observaron durante la primera semana del período posnatal; no se observaron efectos relacionados con Apremilast durante el resto de los períodos antes o después del destete, incluidos los parámetros de maduración sexual, conductuales, apareamiento, fertilidad y uterinos. El NOEL en el ratón en cuanto a la toxicidad de las madres y a la primera generación (F1) fue de 10 mg/kg/día (1,3 veces la exposición clínica).
Estudios de carcinogenicidad
Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no mostraron indicios de carcinogenicidad asociada al tratamiento con Apremilast.
Estudios de genotoxicidad
Apremilast no es genotóxico. Apremilast no indujo mutaciones en el ensayo de Ames ni aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de sangre periférica humana en presencia o ausencia de activación metabólica. Apremilast no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en ratón *in vivo* con dosis de hasta 2000 mg/kg/día.
Otros estudios
No hay indicios de potencial inmunotóxico, de irritación dérmica o fototóxico.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad
No hay datos disponibles sobre el efecto de Apremilast sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios con ratones no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos expuestos a niveles 3 veces superiores a la exposición clínica ni de las hembras expuestas a niveles 1 vez superior a la exposición clínica.
Mujeres con capacidad de gestación
Antes del inicio del tratamiento con Apremilast se debe descartar el embarazo. 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. En consecuencia, Apremilast está contraindicado durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").
Los efectos de Apremilast sobre el embarazo en ratones y monos incluyeron pérdida embrio-fetal, 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 superior a la exposición clínica (ver "Datos preclínicos de seguridad").
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.
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.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Apremilast en la artritis psoriásica y la psoriasis son trastornos gastrointestinales que incluyen diarrea (15,7 %) y náuseas (13,9 %). 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 se consideran de intensidad leve o moderada.
Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia con Apremilast en la enfermedad de Behçet son diarrea (41,3 %), náuseas (19,2 %), cefalea (14,4 %), infección del tracto respiratorio superior (11,5 %), dolor abdominal superior (8,7 %), vómitos (8,7 %) y dolor de espalda (7,7 %) y son, en su mayoría, de intensidad leve a moderada.
Las reacciones adversas descriptas ocurrieron por lo general en las 2 primeras semanas de tratamiento y normalmente remitieron en 4 semanas.
Se observan con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad (ver "CONTRAINDICACIONES").
Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Apremilast se incluyen a continuación en la tabla 2 según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia de todas las reacciones adversas, en orden decreciente de gravedad.
Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en los pacientes tratados con Apremilast en estudios clínicos de artritis psoriásica, de psoriasis y de la enfermedad de Behçet y en la experiencia poscomercialización.
Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10000, < 1/1000), muy raros (< 1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en artritis psoriásica y/o psoriasis y enfermedad de Behçet

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior[a]
	Frecuentes	Nasofaringitis* Bronquitis
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio Depresión
	Poco frecuentes	Ideación y conducta suicida
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea*[a]
	Frecuentes	Cefalea tensional* Migraña*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea* Náuseas*
	Frecuentes	Vómitos* Dispepsia Movimientos intestinales frecuentes Dolor abdominal superior* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción Urticaria
	Frecuencia no conocida	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exámenes complementarios	Poco frecuentes	Pérdida de peso

*Al menos una de estas reacciones adversas fue notificada como grave.
[a]Frecuencia notificada como frecuente en artritis psoriásica y psoriasis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Trastornos psiquiátricos
En los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización, se registraron casos poco frecuentes de ideación y comportamiento suicida, mientras que los casos de suicidio consumado sólo se notificaron en el ámbito poscomercialización. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico cualquier episodio de ideación suicida (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Pérdida de peso
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 % 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 esta reacción adversa (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). La media de la pérdida de peso observada en los pacientes con enfermedad de Behçet tratados con Apremilast durante 52 semanas fue de 0,52 kg. El 11,8% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso de entre el 5 y el 10%, mientras que el 3,8% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10%. Ninguno de estos pacientes tuvo consecuencias clínicas evidentes por la pérdida de peso. Ninguno de los pacientes interrumpió el estudio debido a una reacción adversa de pérdida de peso.
Se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Según la experiencia posterior al inicio de la comercialización, los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años pueden tener un mayor riesgo de complicaciones como diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Pacientes con insuficiencia hepática
No se evaluó la seguridad de Apremilast en los pacientes con artritis psoriásica, con psoriasis o con enfermedad de Behçet y con insuficiencia hepática.
Pacientes con insuficiencia renal
En los estudios clínicos de artritis psoriásica, de psoriasis o de enfermedad de Behçet, 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, con psoriasis o con enfermedad de Behçet y con insuficiencia renal moderada o grave en los estudios clínicos.

SOBREDOSIFICACIÓN
En sujetos sanos a los cuales se les administró Apremilast a una dosis máxima diaria total de 100 mg (administrada como 50 mg dos veces al día) durante 4,5 días no se observaron indicios 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 la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:
- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES
Azumel 10: envase conteniendo 12 Comprimidos Recubiertos color rosa claro.
Azumel 30: envase conteniendo 20 y 60 Comprimidos Recubiertos color rosa oscuro.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **AZUMEL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.301.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de la A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.