KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEDEZLA 30 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 30 mg Apremilast içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet 180 mg laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Hızlı salım yapan, bir yüzünde "30" baskılı, elmas şeklinde bej renkli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Psöriatik artrit

Apremilast, tek başına veya Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlarla (DMARD'lar) kombinasyon halinde önceki DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen yetişkin hastalarda aktif psöriatik artritin (PsA) tedavisinde endikedir (bölüm 5.1'e bakınız).

Psöriazis

Apremilast siklosporin, metotreksat veya psoralen ve ultraviyole-A ışığı (PUVA) dahil olmak üzere diğer sistemik tedavilere yanıt vermeyen, söz konusu tedavilere karşı kontrendikasyonu veya intoleransı bulunan yetişkin hastalarda orta ve şiddetli kronik plak tipi psöriazisin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, psöriazis veya psöriatik artrit tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Apremilastın önerilen dozu yemek kısıtlaması olmaksızın yaklaşık 12 saat arayla sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez oral yoldan alınan 30 mg'dır. Aşağıdaki Tablo 1'de gösterildiği şekilde bir başlangıç titrasyon programı gerekmektedir. Başlangıç titrasyonundan sonra başka bir titrasyon gerekli değildir.

Tablo 1: Doz titrasyonu programı

1. Gün	2. Gün		3. Gün		4. Gün		5. Gün		6. Gün ve sonrası	
Sabah	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Hastalar bir dozu atlarsa, bir sonraki doz mümkün olan en kısa zamanda alınmalıdır. Bir sonraki dozları için zaman yaklaşmışsa atlanan doz alınmamalı ve sonraki doz normal zamanında alınmalıdır.
Pivotal çalışmalar sırasında en fazla iyileşme tedavinin ilk 24 haftası içinde gözlenmiştir. Bir hasta 24 haftadan sonra terapötik fayda kanıtı göstermezse tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye yanıtı düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:
LEDEZLA ağızdan kullanım içindir.
LEDEZLA film kaplı tabletler aç veya tok karnına bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Apremilast dozu ciddi böbrek yetmezliği (Cockcroft-Gault denklemi ile hesaplanan dakikada 30 mL'den az kreatinin klirensi) olan hastalarda günde bir kez 30 mg'a azaltılmalıdır. Bu grup hastalarda başlangıç doz titrasyonu için apremilastın sadece Tablo 1'de listelenen SABAH programı kullanılarak titre edilmesi ve AKŞAM dozlarının atlanması önerilir (bölüm 5.2'ye bakınız).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bölüm 5.2'ye bakınız).

Pediyatrik popülasyon:
0-18 yaş arasındaki çocuklarda apremilastın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.
Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Bu hasta popülasyonu için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bölüm 4.8 ve 5.2'ye bakınız).

4.3 Kontrendikasyonlar
- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık geliştiği durumlarda.
- Gebelikte (bölüm 4.6'ya bakınız) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
<u>İshal, Bulantı ve Kusma</u>
Pazarlama sonrası apremilast kullanımı ile ilişkili şiddetli ishal, bulantı ve kusma raporları alınmıştır. Çoğu olay tedavinin ilk birkaç haftası içinde meydana gelmiştir. Bazı durumlarda hastalar hastaneye yatırılmıştır. 65 yaş veya üzerindeki hastalar komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıyabilir. Hastalarda şiddetli ishal, bulantı veya kusma gelişirse apremilast ile tedavinin kesilmesi gerekebilir.

<u>Psikiyatrik bozukluklar</u>
Apremilast kullanımı, uykusuzluk ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların artma riski ile ilişkilidir. Depresyon öyküsü olan veya olmayan hastalarda intihar da dahil olmak üzere intihar düşüncesi ve davranışı gözlemlenmiştir (bölüm 4.8'e bakınız). Hastalar öncesine ait veya mevcut psikiyatrik semptomlar bildirirlerse ya da psikiyatrik olaylara neden olması olası diğer

tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi yapılması planlanıyorsa apremilast ile tedaviye başlamanın veya devam etmenin riskleri ve faydaları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalara ve bakıcılarına davranış veya ruh halinde herhangi bir değişikliği veya herhangi bir intihar düşüncesini reçete yazan hekimlerine bildirmeleri söylenmelidir. Hastaların yeni veya kötüleşen psikiyatrik semptomlardan muzdarip olması veya intihar düşüncesi ya da intihar girişimi tespit edildiği durumlarda apremilast ile tedavinin bırakılması önerilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği
Apremilast dozu, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda günde bir kez 30 mg'a düşürülmelidir (bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

Zayıf hastalar
Tedavinin başlangıcında olması gerekenden zayıf hastaların vücut ağırlıkları düzenli olarak izlenmelidir. Açıklanmayan ve klinik anlamlı kilo kaybı durumunda bu hastalar bir hekim tarafından değerlendirilmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Güçlü sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzim indükleyicisi rifampisinin eşzamanlı uygulanması apremilastın sistemik maruziyetinde bir azalma ile sonuçlanmıştır, bu da apremilast etkinliğinin kaybıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle güçlü CYP3A4 enzim indükleyicilerinin (örn., rifampisin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin ve sarı kantaron) apremilast ile kullanımı önerilmemektedir. Apremilastın birden fazla rifampisin dozu ile eşzamanlı uygulanması apremilastın konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) değerlerinde sırasıyla yaklaşık %72 ve %43 azalma ile sonuçlanmıştır. Apremilast maruziyeti güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin) ile eşzamanlı uygulandığında azalır ve azalmış klinik yanıtla sonuçlanabilir.
Klinik çalışmalarda, apremilast topikal tedavi (kortikosteroidler, katranlı şampuan ve salisilik asit kafa derisi preparatları dahil) ve UVB fototerapisi ile eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Ketokonazol ve apremilast arasında klinik olarak anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimi olmamıştır. Apremilast ketokonazol gibi potent bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulanabilir.

Psöriatik artrit hastalarında apremilast ve metotreksat arasında farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi yoktur. Apremilast metotreksat ile birlikte uygulanabilir.
Apremilast ve etinil östradiol ve norgestimat içeren oral kontraseptifler arasında farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi olmamıştır. Apremilast oral kontraseptiflerle birlikte uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tedaviye başlamadan önce hastanın gebe olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında gebeliği önlemek için etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda apremilast kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.
Apremilast gebelik sırasında kontrendikedir. Apremilastın gebelik üzerindeki etkileri halihazırda önerilen en yüksek insan dozundan daha yüksek dozlarda fareler ve maymunlarda embriyofetal kaybı ve farelerde azalmış fetüs ağırlığı ve gecikmiş kemikleşmeyi içermiştir. Klinik maruziyetin 1.3 katı maruziyetle hayvanlarda bu tip etkiler gözlenmemiştir (bölüm 5.3'e bakınız).

Laktasyon dönemi
Apremilast laktasyondaki farelerin sütünde tespit edilmiştir (bölüm 5.3'e bakınız). Apremilastın ya da metabolitlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekler için risk dışlanamaz, bu nedenle apremilast emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsanlarda fertilite verisi yoktur. Farelerde yürütülen hayvan çalışmalarında klinik maruziyetin 3 katı maruziyet düzeylerinde erkeklerde ve klinik maruziyetin 1 katı maruziyet düzeylerinde dişilerde hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Klinik öncesi fertilite verileri için bölüm 5.3'e bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Apremilastın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
PsA ve PSOR'da apremilastın en yaygın bildirilen yan etkileri, ishal (%15.7) ve mide bulantısı (%13.9) dahil olmak üzere gastrointestinal (GI) bozukluklardır. En sık bildirilen diğer yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları (%8.4), baş ağrısı (%7.9) ve gerilim tipi baş ağrısı (%7.2) yer alır ve çoğunlukla hafif ila orta şiddettedir.

Gastrointestinal yan etkiler genellikle tedavinin ilk 2 haftasında meydana gelir ve genellikle 4 hafta içinde düzelir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları apremilast klinik çalışmalarında nadiren gözlenmiştir (bölüm 4.3'e bakınız).

Apremilast ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan istenmeyen etkiler Tablo 2'de MedDRA organ sistemine göre sıralanmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları apremilast klinik geliştirme programından veriler temelinde belirlenmiştir. Advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları psöriatik artritte yürütülen dört Faz III çalışmanın (n=1945) veya psöriaziste yürütülen iki Faz III çalışmanın (n=1184s)) apremilast kollarında bildirilenlerdir (Tablo 2'de her iki veri havuzuna ait en yüksek sıklık gösterilmektedir).

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Tablo 2. Psöriatik artrit ve/veya psöriazisteki advers reaksiyonların özeti

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın	Bronşit
		Nazofarenjit*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştah azalması *
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uykusuzluk Depresyon
	Yaygın olmayan	İntihar düşüncesi ve davranışı#
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı*
	Yaygın	Gerilim tipi baş ağrısı*
		Migren*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok Yaygın	İshal* Bulantı*
	Yaygın	Kusma* Dispepsi Sık bağırsak hareketleri Üst karın ağrısı* Gastrointestinal reflü hastalığı
	Yaygın olmayan	Gastrointestinal hemoraji
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Döküntü Ürtiker
	Bilinmiyor	Anjiyoödem
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Sırt ağrısı*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Kilo kaybı

*Bu advers reaksiyonlardan en az biri ciddi olarak bildirilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Psikolojik bozukluklar

#Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, yaygın olmayan intihar düşüncesi ve davranışı vakaları bildirilirken, pazarlama sonrasında gerçekleştirilmiş intihar bildirilmiştir. Hastalara ve bakıcılarına herhangi bir intihar düşüncesini hekimlerine bildirmeleri söylenmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

Kilo kaybı

Hasta kilosu klinik çalışmalarda rutin olarak ölçülmüştür. Apremilast ile 52 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda ortalama gözlenen kilo kaybı 1.99 kg'dır. Apremilast alan hastaların toplamda %14.3'ünde %5-10 arası kilo kaybı gözlenirken, %5.7'sinde %10'dan fazla kilo kaybı gözlenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde kilo kaybına bağlı aşikar klinik sonuçlar gelişmemiştir. Apremilast ile tedavi edilen hastaların toplamda %0.1'i azalmış kilo advers reaksiyonu

nedeniyle ilacı bırakmıştır.
Tedavinin başlangıcında zayıf olan hastalar için bölüm 4.4'teki ilave uyarıya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon:
Pazarlama sonrası deneyime göre 65 yaş ve üstündeki hastalar şiddetli ishal, bulantı ve kusma komplikasyonları açısından daha yüksek risk taşıyabilir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan psöriatik artritli veya psöriazisli hastalarda apremilastın güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Psöriatik artrit veya psöriazis klinik çalışmalarında, hafif böbrek yetersizliği olan hastalarda gözlenen güvenlilik profili normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalardakine benzerdir.

Klinik çalışmalarda orta şiddette veya şiddetli böbrek yetersizliği olan psöriatik artritli veya psöriazisli hastalarda apremilastın güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Apremilast sağlıklı gönüllülerde 4.5 gün boyunca 100 mg'lık (50 mg BID olarak verilen) maksimum toplam günlük dozda doz kısıtlayıcı toksisite kanıtı görülmeksizin araştırılmıştır. Bir doz aşımı durumunda hastanın advers etki bulgu ve belirtileri açısından izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilir. Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici bakım tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Selektif immünosüpresantlar
ATC kodu: L04AA32

Etki Mekanizması
Bir oral küçük moleküllü fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü olan apremilast bir pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mediyatör ağını düzenlemek üzere intraselüler olarak iş görür. PDE4, siklik adenozin monofosfata (cAMP) özgü bir PDE'dir ve inflamatuar hücrelerdeki baskın olan PDE'dir. PDE4 inhibisyonu intraselüler cAMP düzeylerini artırır, bu da TNF-α, IL-23, IL-17 ve diğer inflamatuar sitokinlerin ortaya çıkmasını düzenleyerek inflamatuar yanıtı azaltır. Siklik AMP aynı zamanda IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini de düzenler. Bu pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mediyatörlerin psöriatik artrit ve psöriaziste işe karıştıkları gösterilmiştir.

Farmakodinamik Etkiler
Psöriatik artritli hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda, apremilast IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-

1, MIP-1ß, MMP-3 ve TNF-α'nın plazma protein düzeylerini tamamen inhibe etmemekle birlikte önemli ölçüde düzenlemiştir. Apremilast ile 40 haftalık tedaviden sonra IL-17 ve IL-23'ün plazma protein düzeylerinde bir azalma ve IL-10'da bir artış görülmüştür. Psöriazisli hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda apremilast lezyonlu deri epidermal kalınlığı, inflamatuar hücre infiltrasyonu ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 ve IL-8 için olanlar dahil pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunu azaltmıştır.
50 mg BID'e varan dozlarda uygulanan apremilast sağlıklı gönüllülerde QT aralığını uzatmamıştır.

Klinik çalışmalar

Psöriatik Artrit

Apremilastın güvenliliği ve etkililiği, küçük moleküllü veya biyolojik DMARD'larla önceki tedaviye rağmen aktif psöriatik artritli (≥3 şiş eklem ve ≥3 hassas eklem) yetişkin hastalarda benzer tasarıma sahip 3 çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 Çalışmaları) değerlendirilmiştir. Toplamda 1493 hasta randomize edilmiş ve plasebo, apremilast 20 mg ya da apremilast 30 mg ile günde iki kez oral yolla tedavi edilmiştir.
Bu çalışmalardaki hastalar en az 6 aylık psöriatik artrit tanısına sahipti. PALACE 3'te ayrıca niteleyici bir psöriazis deri lezyonu da (en az 2 cm çapında) gerekliydi. Apremilast küçük moleküllü DMARD'ların stabil dozları ile kombinasyon halinde (%65.2) veya monoterapi (%34.8) olarak kullanılmıştır. Hastalar şunların biri veya daha fazlası ile kombinasyon halinde apremilast almıştır: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg/hafta, %54.5), sülfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/gün, %9.0) ve leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/gün, %7.4). TNF blokerleri dahil olmak üzere biyolojik DMARD'larla eşzamanlı tedaviye izin verilmemiştir. Simetrik poliartrit (%62.0), asimetrik oligoartrit (%26.9), distal interfalangeal (DIP) eklem artriti (%6.2), artritis mutilans (%2.7) ve baskın olarak spondilit (%2.1) dahil her bir psöriatik artrit alt tipindeki hastalar bu 3 çalışmaya kaydedilmiştir. Önceden mevcut entezopati (%63) veya daktilit (%42) görülen hastalar kaydedilmiştir. Hastaların toplamda %76.4'ü daha önce sadece küçük moleküllü DMARD'larla tedavi edilirken, hastaların %22.4'ü daha önce biyolojik DMARD'larla tedavi edilmişti (bunların %7.8'inde önceki biyolojik DMARD ile terapötik başarısızlık vardı). Medyan psöriatik artrit hastalık süresi 5 yıldı.
Çalışma tasarımına dayalı olarak, hassas ve şiş eklem sayımları 16. haftada en az %20 iyileşme göstermemiş hastalar yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir. Yanıt vermeyenler olarak kabul edilen plasebo hastaları 1:1 oranında körlenmiş bir şekilde ya günde iki kez apremilast 20 mg ya da günde iki kez 30 mg'a yeniden randomize edilmiştir. 24. Haftada, tüm geri kalan plasebo ile tedavi edilen hastalar ya apremilast 20 ya da 30 mg BID'ye geçirilmiştir. 52 haftalık tedaviden sonra hastalar PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarının uzun vadeli uzatılması kapsamında açık etiketli apremilast 20 mg veya 30 mg'a 5 yıla varan toplam tedavi süresince (260 hafta) devam edebilmiştir.

Birincil sonlanım noktası 16. haftada Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 20 yanıtını elde eden hastaların yüzdesiydi.
Apremilast ile tedavi 16. haftada plaseboya kıyasla ACR 20 yanıt kriterleri ile değerlendirilen psöriatik artrit bulgu ve semptomlarında anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır. 16. Haftada günde iki kez 30 mg apremilast için ACR 20/50/70 elde eden hastaların oranı (PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 Çalışmalarındaki yanıtlar ve PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmaları için birleştirilmiş veriler) Tablo 3'te gösterilmektedir. ACR 20/50/70 yanıtları 24. haftada devam etmiştir.
Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilast tedavisine randomize edilmiş hastalar arasında ACR 20/50/70 yanıt oranları birleştirilmiş PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 Çalışmalarında 52. haftaya kadar korunmuştur (Şekil 1).

Tablo 3. 16. Haftada PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmaları ve birleştirilmiş çalışmalarda ACR yanıtlarına sahip hastaların oranı

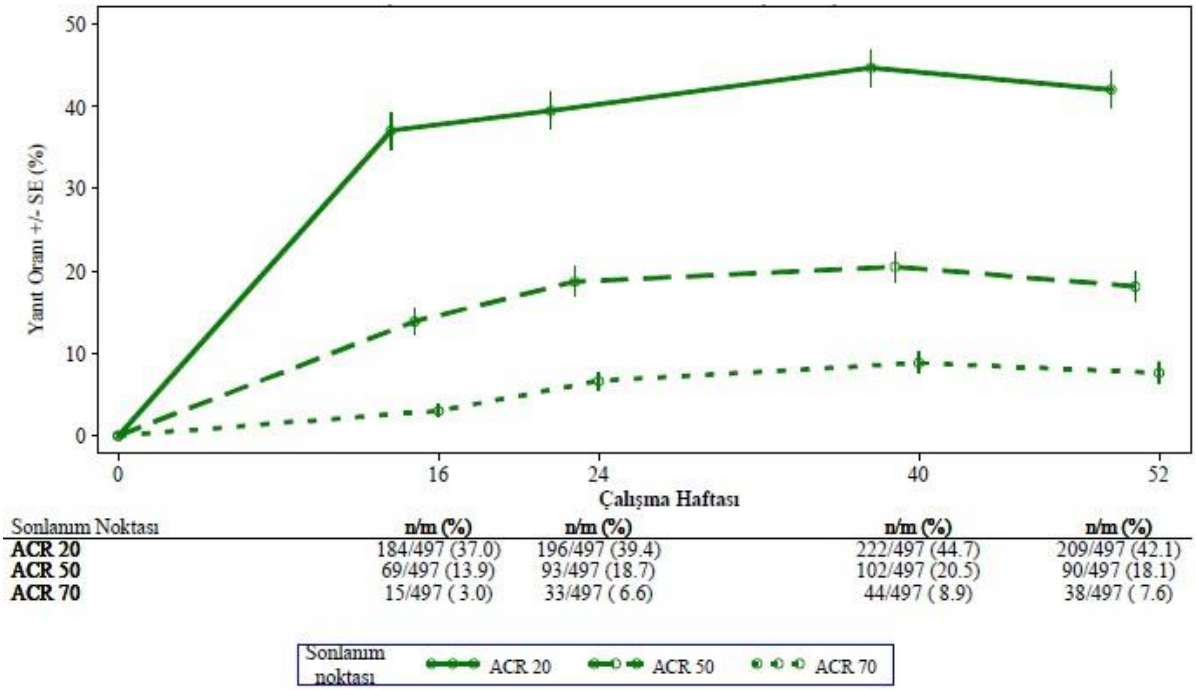
	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		BİRLEŞTİRİLMİŞ	
N[a]	Plasebo ± DMARD N=168	Apremilast 30 mg BID ± DMARD N=168	Plasebo ± DMARD N=159	Apremilast 30 mg BID ± DMARD N=162	Plasebo ± DMARD N=169	Apremilast 30 mg BID ± DMARD N=167	Plasebo ± DMARD N=496	Apremilast 30 mg BID ± DMARD N=497
ACR 20[a]								
16. Hafta	%19.0	%38.1**	%18.9	%32.1*	%18.3	%40.7**	%18.8	%37.0**
ACR 50								
16. Hafta	%6.0	%16.1*	%5.0	%10.5	%8.3	%15.0	%6.5	%13.9**
ACR 70								
16. Hafta	%1.2	%4.2	%0.6	%1.2	%2.4	%3.6	%1.4	%3.0

* Plaseboya karşı apremilast için p≤0.01

** Plaseboya karşı apremilast için p≤0.001

[a]N randomize edilen ve tedavi gören hastaların sayısıdır.

Şekil 1 PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarının birleştirilmiş analizinde 52. Haftaya kadar ACR 20/50/70 yanıtı verenlerin oranı (NRI*)



*NRI: Yanıt vermeyen. Zaman noktasından önce ayrılan ve zaman noktasında yanıt durumunun kesin bir şekilde belirlenmesi için yeterli veriye sahip olmayan denekler yanıt vermeyenler olarak sayılmaktadır.

Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilasta randomize edilmiş 497 hasta içerisinden 375 hasta (%75) 52. haftada halen bu tedaviye devam etmekteydi. Bu hastalarda 52. haftadaki ACR 20/50/70 yanıtları sırasıyla %57, %25 ve %11'di. Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilasta randomize edilen 497 hasta arasında 375 hasta (%75) uzun vadeli uzatma çalışmalarına girmiş olup, bunlardan 221 hasta (%59) 260. haftada halen bu tedaviyi almaktaydı. ACR yanıtları uzun vadeli açık etiketli uzatma çalışmalarında 5 yıla kadar korunmuştur.

Apremilast ile tedavi edilen grupta gözlenen yanıtlar MTX dahil eşzamanlı DMARD kullanan ve kullanmayan hastalarda benzerdi. Daha önce DMARD'lar veya biyolojiklerle tedavi edilmiş apremilast alan hastalar 16. haftada plasebo alan hastalardan daha yüksek ACR 20 yanıtı elde etmiştir.

DIP dahil farklı psöriatik artrit alt tiplerinin görüldüğü hastalarda benzer ACR yanıtları

gözlenmiştir. Artritis mutilans ve baskın spondilit alt tipleri görülen hastaların sayısı anlamlı değerlendirilebilmek için çok küçüktü.

PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3'te Hastalık Aktivitesi Ölçeği (DAS) 28 C-reaktif protein (CRP) ve modifiye psöriatik artrit yanıt kriterlerine (PsARC) elde eden hastaların oranındaki iyileşmeler 16. haftada plaseboya kıyasla apremilast grubunda daha yüksekti (nominal p-değeri sırasıyla $p \leq 0.0017$, $p \leq 0.0004$). Bu iyileşmeler 24. haftada devam etmiştir. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri apremilast tedavisini sürdüren hastalar arasında DAS28(CRP) skoru ve PsARC yanıtı 52. haftaya kadar korunmuştur.
16 ve 24. haftalarda apremilast ile tedavi edilen hastalarda psöriazis artritin periferik aktivite özelliğine ilişkin parametrelerde (örn., şiş eklem sayısı, ağrılı/hassas eklem sayısı, daktilit ve entezit) ve psöriazisin deri bulgularında iyileşmeler görülmüştür. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri apremilast tedavisini sürdüren hastalarda bu iyileşmeler 52. haftaya kadar korunmuştur.
Açık etiketli uzatma çalışmalarında 5 yıla varan tedavi boyunca psöriazisin deri bulgularında ve aynı periferik aktivite parametrelerindeki klinik yanıtlar korunmuştur.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
Apremilast ile tedavi edilen hastalar PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarında ve birleştirilmiş çalışmalarda 16. haftada plaseboya kıyasla sağlık değerlendirme anketinin engellilik indeksinde (HAQ-DI) başlangıca göre değişiklik değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. HAQ-DI skorlarındaki iyileşme 24. haftada devam etmiştir.
Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilast tedavisine randomize edilmiş hastalar arasında, PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarının açık etiketli fazının birleştirilmiş analizinde 52. haftadaki HAQ-DI skorunda başlangıca göre değişiklik günde iki kez 30 mg apremilast grubunda -0.333 idi.
PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarında, 16 ve 24. haftalarda plaseboya kıyasla apremilast ile tedavi edilen hastalarda Kısa Form Sağlık Anketi versiyon 2'nin (SF-36v2) fiziksel işlevsellik (PF) domeninde ve Fonksiyonel Kronik Hastalık Tedavisi Değerlendirmesi–Yorgunluk (FACIT-yorgunluk) skorlarında başlangıca göre değişiklikte sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri apremilast tedavisini sürdüren hastalar arasında fiziksel fonksiyon ve FACIT- yorgunluktaki iyileşme 52. haftaya kadar korunmuştur.
HAQ-DI ve SF36v2PF domeni ve FACIT-yorgunluk skorları ile değerlendirildiğinde iyileşmiş fiziksel fonksiyon açık etiketli uzatma çalışmalarında 5 yıllık tedavi boyunca korunmuştur.

Psöriazis
Apremilastın güvenliliği ve etkililiği, orta şiddette ila şiddetli plak psöriazisli, (≥ %10 vücut yüzey alanı (BSA) tutulumu görülen, Psöriazis Alan ve Ciddiyet İndeks (PASI) skoru ≥ 12 olan, statik Hekim Genel Değerlendirmesi (sPGA) ≥ 3 (orta şiddette veya şiddetli) ve fototerapi ya da sistemik tedaviye aday, toplamda 1257 hastanın kaydedildiği iki çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 Çalışmaları) değerlendirilmiştir.
Bu çalışmalar 32. haftaya kadar benzer tasarıma sahiptir. Her iki çalışmada da hastalar 2:1 oranında 16 hafta boyunca apremilast 30 mg BID veya plaseboya (plasebo kontrollü faz) randomize edilmiş ve 16-32. haftalar arası tüm hastalar apremilast 30 mg BID (idame fazı) almıştır. Randomize Tedavinin Geri Çekilme Fazı sırasında (32-52. haftalar) orijinal olarak apremilasta randomize edilmiş, PASI skorlarında %75 azalma (PASI-75) (ESTEEM 1) veya PASI skorlarında %50 azalma (PASI-50) (ESTEEM 2) elde etmiş hastalar 32. haftada yeniden plasebo veya apremilast 30 mg BID'ye randomize edilmiştir. Plaseboya yeniden randomize edilmiş ve 32. haftada PASI-75 yanıtını (ESTEEM 1) kaybetmiş veya PASI iyileşmesinin

%50'sini kaybetmiş hastalar (ESTEEM 2) apremilast 30 mg BID ile yeniden tedavi edilmiştir. 32. Haftaya kadar belirlenen PASI yanıtına ulaşmamış veya başlangıçta plaseboya randomize edilmiş hastalar, 52. haftaya kadar apremilast tedavisinde kalmıştır. Çalışmalarda yüz, koltukaltı ve kasıkta düşük potensli topikal kortikosteroid, katranlı şampuan ve/veya salisilik asit saç derisi preparatlarının kullanılmasına izin verilmiştir. Buna ilaveten, 32. haftada, ESTEEM 1'de PASI-75 yanıtı veya ESTEEM 2'de PASI-50 yanıtı elde etmemiş deneklerin apremilast 30 mg BID tedavisine ek olarak topikal psöriazis tedavileri ve/veya fototerapi kullanmalarına izin verilmiştir.
52 haftalık tedaviden sonra, hastalar ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarının uzun vadeli uzatma çalışmalarıyla 5 yıla kadar toplam tedavi süresi boyunca (260 hafta) açık etiketli apremilast 30 mg kullanmaya devam edebilmiştir.
Her iki çalışmada da birincil sonlanım noktası 16. haftada PASI-75 elde eden hastaların oranıdır. Majör ikincil sonlanım noktası 16. haftada temiz (0) ya da neredeyse temiz (1) sPGA skoru elde etmiş hastaların oranıdır.
Ortalama başlangıç PASI skoru 19.07 (medyan 16.80) olup, başlangıçta sPGA skoru 3 (orta şiddette) ve 4 (şiddetli) olan hastaların oranı %25.19'luk ortalama BYA tutulumu (medyan %21.0) ile sırasıyla %70.0 ve %29.8 idi. Tüm hastaların yaklaşık %30'u psöriazis tedavisi için daha önce fototerapi ve %54'ü daha önce konvansiyonel sistemik ve/veya biyolojik tedavi görmüş olup (tedavi başarısızlıkları dahil), %37'si daha önce konvansiyonel sistemik tedavi ve %30'u daha önce biyolojik tedavi görmüştü. Hastaların yaklaşık üçte biri daha önce fototerapi, konvansiyonel sistemik veya biyolojik tedavi görmemişti. Hastaların toplamda %18'i psöriatik artrit öyküsüne sahipti.
PASI-50, -75 ve -90 yanıtları elde eden ve sPGA skoru temiz (0) veya neredeyse temiz (1) olan hastaların oranı aşağıdaki Tablo 4'te sunulmaktadır. Apremilast ile tedavi plaseboya kıyasla 16. haftada PASI-75 yanıtına sahip hastaların oranı ile gösterildiği üzere orta şiddette ila şiddetli plak tipi psöriaziste anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır. 16. Haftada sPGA, PASI- 50 ve PASI-90 yanıtları ile ölçülen klinik iyileşme gösterilmiştir. Buna ilaveten apremilast kaşıntı, tırnak hastalığı, saç derisi tutulumu ve yaşam kalitesi ölçümleri dahil olmak üzere çeşitli psöriazis bulgularında tedavi faydası göstermiştir.

Tablo 4. ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarında 16. haftadaki klinik yanıt (FAS a, LOCFb)

	ESTEEM 1		**ESTEEM 2**	
	Plasebo	**30 mg BID APR***	**Plasebo**	**30 mg BID APR***
N	282	562	137	274
PASI[c], n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA[d] Temiz veya Neredeyse Temiz, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)
PASI 50, n (%)	48 (17.0)	330 (58.7)	27 (19.7)	152 (55.5)
PASI 90, n (%)	1 (0.4)	55 (9.8)	2 (1.5)	24 (8.8)
Yüzde Değişiklik BYA[e] (%) ortalama ± SD	-6.9 ±38.95	-47.8 ±38.48	-6.1 ±47.57	-48.4 ±40.78
Kaşıntı VAS'ında değişiklik[f] (mm), ortalama±SD	-7.3 ±27.08	-31.5 ±32.43	-12.2 ±30.94	-33.5 ±35.46
DLQI'da değişiklik[g], ortalama±SD	-2.1 ±5.69	-6.6 ±6.66	-2.8 ±7.22	-6.7 ±6.95
SF-36 MCS'de değişiklik[h], ortalama±SD	-1.02 ±9.161	2.39 ±9.504	0.00 ±10.498	2.58 ±10.129

* Sırasıyla p=0.0042 ve p=0.0078 değerleri ile ESTEEM 2 PASI 90 ve SF-36 MCS'deki Değişiklik haricinde plaseboya karşı apremilast için p<0.0001
[a] FAS = Tam Analiz Seti

[b] LOCF = İleri Taşınan Son Gözlem
[c] PASI = Psöriazis Psöriazis Alan ve Ciddiyet İndeksi
[d] sPGA = Statik Hekim Genel Değerlendirmesi
[e] BSA = Vücut Yüzey Alanı
[f]VS = Görsel Analog Ölçek; o = en iyi, 100 = en kötü
[g] DLQI = Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; o = en iyi, 30 = en kötü
[h] SF-36 MCS = Medikal Sonuç Çalışması Kısa Form 36-Maddeli Sağlık Anketi, Ruhsal Bileşen Özeti

Apremilastın klinik faydası başlangıç demografikleri ve başlangıç klinik hastalık özellikleri ile tanımlanan (psöriazis hastalığı süresi ve psöriatik artrit öyküsü olan hastalar dahil) çok sayıda alt grup arasında gösterilmiştir. Apremilastın klinik faydası aynı zamanda önceki psöriazis ilacı kullanımı ve önceki psöriazis tedavilerine verilen yanıta bakılmaksızın gösterilmiştir. Tüm kilo aralıklarında benzer yanıt oranları gözlenmiştir.
Apremilasta yanıt, 2. hafta itibariyle plaseboya kıyasla PASI, deride rahatsızlık/ağrı ve kaşıntı dahil psöriazis bulgu ve semptomlarında anlamlı olarak daha fazla iyileşmelerle hızlıydı. Genelde PASI yanıtları 16. hafta itibariyle elde edilmiş ve 32. haftaya kadar devam etmiştir.
Her iki çalışmada da PASI'da başlangıca göre ortalama yüzde iyileşme 32. Haftada apremilasta yeniden randomize edilmiş hastalar için Randomize Tedaviden Çekilme Fazı sırasında stabil kalmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. 0. Haftada APR 30 BID'ye randomize edilmiş ve 32. hafta ila 52. haftada APR 30 BID'ye yeniden randomize edilmiş deneklerdeki etkinin kalıcılığı

	Zaman Noktası	**ESTEEM 1**	**ESTEEM 2**
		32. Haftada PASI-75 elde eden hastalar	**32. Haftada PASI-50 elde eden hastalar**
PASI'da başlangıca göre Yüzde Değişiklik (%) ± SD[a]	16. Hafta	-77.7±20.30	-69.7±24.23
	32. Hafta	-88±8.30	-76.7±13.42
	52. Hafta	-80.5±12.60	-74.4±18.91
DLQI'da başlangıca göre değişiklik, ortalama±SD[a]	16. Hafta	-8.3±6.26	-7.8±6.41
	32. Hafta	-8.9±6.68	-7,7 ± 5,92
	52. Hafta	-7.8±5.75	-7,5 ± 6,27
Saç Derisi Psöriazisi PGA'sı (ScPGA) 0 veya 1 olan gönüllülerin oranı, n/N (%)[b]	16. Hafta	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	32. Hafta	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)
	52. Hafta	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

[a] Değerlendirilen çalışma haftasında başlangıç değeri ve başlangıç sonrası değere sahip 32. haftada APR 30 BID'ye yeniden randomize edilmiş denekleri içerir.

[b] N, 32. haftada APR 30 BID'ye yeniden randomize edilmiş başlangıçta orta şiddette veya daha fazla saç derisi psöriazisi olan deneklere dayanmaktadır. Verileri eksik denekler yanıt vermeyenler olarak sayılmıştır.

ESTEEM 1 Çalışmasında, 32. haftada apremilasta yeniden randomize edilmiş hastaların yaklaşık %61'i 52. haftada PASI-75 yanıtına sahipti. Randomize Tedaviden Geri Çekilme Fazı sırasında 32. haftada plaseboya yeniden randomize edilmiş en azından PASI-75 yanıtına sahip hastalardan %11.7'si 52. haftada PASI-75 yanıtı veren hastalardı. Plaseboya yeniden randomize edilmiş hastalar arasında PASI-75 yanıtı kaybına kadar geçen medyan süre 5.1 haftaydı.
ESTEEM 2 Çalışmasında, 32. haftada apremilasta yeniden randomize edilmiş hastaların yaklaşık %80.3'ü 52. haftada PASI-50 yanıtına sahipti. 32. Haftada plaseboya yeniden randomize edilmiş en az PASI-50 yanıtına sahip hastalardan %24.2'si 52. haftada PASI-50 yanıtı veren hastalardı. 32.

Hafta PASI iyileşmelerinde %50 kayba kadar geçen medyan süre 12.4 haftaydı.
32. Haftada randomize tedaviden geri çekilme sonrasında, ESTEEM 1 Çalışmasındaki hastaların yaklaşık %70'i ve ESTEEM 2 Çalışmasındaki hastaların %65.6'sı apremilast tedavisinin yeniden başlatılmasından sonra PASI-75 (ESTEEM 1) veya PASI-50 (ESTEEM 2) yanıtlarını yeniden kazanmıştır. Çalışma tasarımından dolayı yeniden tedavinin süresi değişken olup, 2.6 ile 22.1 hafta arasında değişmiştir.
ESTEEM 1 Çalışmasında, çalışmanın başlangıcında apremilasta randomize edilmiş 32. haftada PASI-75 yanıtı elde etmemiş hastaların, 32 ve 52. haftalar arasında eşzamanlı topikal tedaviler ve/veya UVB fototerapisi kullanmalarına izin verilmiştir. Bu hastalardan %12'si 52. haftada apremilast artı topikal tedavi ve/veya fototerapi ile PASI-75 yanıtı elde etmiştir.
ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 Çalışmalarında, 16. haftada plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla apremilast alan hastalarda Tırnak Psöriazis Şiddet İndeksinde (NAPSI) başlangıca göre ortalama değişiklik yüzdesi ile ölçüldüğü üzere tırnak psöriazisinde anlamlı iyileşmeler (azalmalar) gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.0001$ ve $p=0.0052$). Apremilast ile tedavi edilmeye devam eden hastalarda 32. haftada tırnak psöriazisinde ilave iyileşmeler gözlenmiştir.
ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 Çalışmalarında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla apremilast alan hastalarda 16. haftada Saç Derisi Psöriazisi Hekimin Genel Değerlendirmesi (ScPGA) temiz (0) ya da minimum (1) skoru elde etmiş hastaların oranı ile ölçüldüğü üzere en az orta şiddette ($\geq$3) saç derisi psöriazisinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. İyileşmeler Apremilasta yeniden randomize edilmiş deneklerde 32. haftadan 52. haftaya genellikle korunmuştur (Tablo 5).
ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 Çalışmalarında, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla apremilast alan hastalarda Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ve SF-36v2MCS ile ölçülen yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür (Tablo 4). DLQI'daki iyileşmeler 32. haftada apremilasta yeniden randomize edilmiş deneklerde 52. haftaya kadar korunmuştur (Tablo 5). Buna ilaveten, ESTEEM 1 Çalışmasında, plaseboya kıyasla apremilast alan hastalarda İş Kısıtlamaları Anketinde (WLQ-25) anlamlı iyileşme elde edilmiştir.
Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilasta randomize edilmiş 832 hasta arasında 443 hasta (%53) ESTEEM 1 ve ESTEEM 2'nin açık etiketli uzatma çalışmalarına girmiş olup, bunlardan 115 hasta (%26) 260. haftada halen tedavi görmekteydi. ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarının açık etiketli uzatmasında apremilasta devam eden hastalar için PASI skoru, etkilenmiş BSA, kaşıntı, tırnak ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşmeler genellikle 5 yıla kadar korunmuştur.

Psöriatik artrit ve psöriazis görülen hastalarda günde iki kez 30 mg apremilastın uzun dönem güvenliliği 5 yıla varan toplam tedavi süresince değerlendirilmiştir. Apremilast ile açık etiketli uzatma çalışmalarında uzun dönemli deneyim genellikle 52 haftalık çalışmalardakine benzer olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Apremilast yaklaşık 2.5 saatlik medyan sürede (tmaks) meydana gelen pik plazma konsantrasyonları (Cmaks) eşliğinde yaklaşık %73 mutlak oral biyoyararlanım ile iyi düzeyde emilmektedir. Apremilast farmakokinetiği doğrusal olup, günlük 10 ile 100 mg doz aralığında sistemik maruziyette dozla orantılı bir artış söz konusudur. Birikim apremilast günde bir kez uygulandığında minimum ve günde iki kez uygulandığında sağlıklı gönüllülerde yaklaşık %53 ve psöriazisli gönüllülerde %68'dir. Gıdalarla birlikte uygulama biyoyararlanımı değiştirmediğinden apremilast aç veya tok karnına uygulanabilir.

Dağılım

Apremilastın insan plazma proteinine bağlanması yaklaşık %68'dir. Ortalama görünür dağılım hacmi (Vd) 87L olup, ekstravasküler dağılıma işaret eder.

Biyotransformasyon

Apremilast oksidasyon, hidroliz ve konjugasyon dahil yaygın olarak hem CYP aracılı hem de CYP dışı yolaklarla metabolize edilir, bu da tek bir klirens yolağının inhibisyonunun belirgin ilaç-ilaç etkileşimine neden olmasının muhtemel olmadığını düşündürür. Apremilastın oksidatif metabolizmasına başlıca CYP3A4 aracılık ederken CYP1A2 ve CYP2A6'dan minör katkılar söz konusudur. Apremilast oral uygulamayı takiben dolaşımdaki majör bileşendir. Apremilast, uygulanan ana bileşiğin sırasıyla sadece % 3 ve % 7'sinin idrar ve dışkıda geri kazanılmasıyla yoğun bir metabolizmaya maruz kalır. Dolaşımdaki majör inaktif metabolit O- demetile apremilastın glukuronid konjugatıdır (M12). Apremilastın bir CYP3A4 substratı olması ile tutarlı olarak apremilast maruziyeti güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile eşzamanlı uygulandığında azalır.

İn vitro apremilast sitokrom P450 enzimlerinin inhibitörü ya da indükleyicisi değildir. Bu nedenle CYP enzimlerinin substratları ile birlikte uygulanan apremilastın CYP enzimleri ile metabolize edilen etkin maddelerin klirensini ve maruziyetini etkilemesi olası değildir.

İn vitro apremilast bir P-glikoprotein substratı ve zayıf inhibitörüdür (IC50>50µM), bununla birlikte P-gp aracılığıyla klinik açıdan ilgili ilaç etkileşimlerinin meydana gelmesi beklenmemektedir.

İn vitro apremilast Organik Anyon Taşıyıcısı (OAT)1 ve OAT3, Organik Katyon Taşıyıcısı (OKT)2, Organik Anyon Taşıyıcısı Polipeptid (OATP)1B1 ve OATP1B3 veya meme kanseri direnç proteini (BCRP) üzerinde inhibe edici etkiye sahip değildir veya çok az etki söz konusudur ve bu taşıyıcılar için bir substrat değildir. Bu nedenle apremilast bu taşıyıcıların substratları veya inhibitörleri ile birlikte uygulandığında klinik açıdan ilgili ilaç-ilaç etkileşimleri olası değildir.

Eliminasyon

Apremilastın plazma klirensi yaklaşık 9 saatlik bir terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile sağlıklı kişilerde ortalama yaklaşık 10 L/saattir. Radyo-etiketli apremilastın oral yolla uygulanmasını takiben radyoaktivitenin yaklaşık %58 ve %39'u sırasıyla idrar ve feçeste geri kazanılırken, radyoaktif dozun sırasıyla %3'ü ve %7'si idrar ve feçeste apremilast olarak geri kazanılmıştır.

Özel popülasyonlar:

Geriyatrik popülasyon:

Apremilast genç ve yaşlı sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. Yaşlı gönüllülerde (65 ila 85 yaş) maruziyet genç gönüllülere (18 ila 55 yaş) kıyasla apremilast için EAA'da yaklaşık %13 daha yüksek ve C_{maks}'ta yaklaşık %6 daha yüksektir. Klinik çalışmalarda 75 yaş üzerindeki gönüllülerde farmakokinetik veriler sınırlıdır. Yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan gönüllüler ve eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler arasında apremilastın FK'sında anlamlı bir fark yoktur (her biri N=8). Bulgular hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmediğini desteklemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dakika/1.73 m2 veya CLcr < 30 mL/dakika) olan hastalarda apremilast dozu günde bir kez 30 mg'a azaltılır. 30 mg'lık tek doz apremilast uygulanan şiddetli böbrek yetmezliği olan 8 gönüllüde apremilastın EAA ve Cmaks değerleri sırasıyla yaklaşık %89 ve %42 artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Apremilast ve majör metaboliti M12'nin farmakokinetiği orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. Karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları temelinde insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya koymamıştır. İmmünotoksik potansiyel, dermal irritasyon veya fototoksik potansiyel için kanıt yoktur.

Fertilite ve erken embriyonik gelişim
Bir erkek fare fertilite çalışmasında 1, 10, 25 ve 50 mg/kg/günlük oral dozlarda apremilast erkek fertilitesi üzerinde bir etkiye yol açmamıştır; erkek fertilitesi için advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) 50 mg/kg/günden fazladır (klinik maruziyetin 3 katı).
10, 20 ,40 ve 80 mg/kg/günlük oral dozajlarla birleştirilmiş bir dişi fare fertilitesi ve embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında 20 mg/kg/gün ve üzerinde östrus sikluslarda uzama ve çiftleşmeye kadar geçen sürede artış gözlenmiştir; buna rağmen farelerin tümü çiftleşmiş ve gebelik oranları etkilenmemiştir. Dişi fertilitesi için advers etki gözlenmeyen düzey (NOEL) 10 mg/kg/gündür (klinik maruziyetin 1.0 katı).

Embriyo-fetal gelişim
10, 20, 40 ve 80 mg/kg/günlük oral dozajlarla birleştirilmiş bir dişi fare fertilitesi ve embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında maternal hayvanların mutlak ve/veya nispi kalp ağırlıkları 20, 40 ve 80 mg/kg/günde artmıştır. Artmış erken rezorpsiyon sayısı ve azalmış kemikleşmiş tarsal sayısı 20, 40 ve 80 mg/kg/günde gözlenmiştir. 40 ve 80 mg/kg/günde supraoksipital kafatası kemiğinin osifikasyonunda gecikme ve azalmış fetal ağırlıklar gözlenmiştir. Farede maternal ve gelişimsel NOEL 10 mg/kg/gündür (klinik maruziyetin 1.3 katı).
Bir maymun embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında 20, 50, 200 ve 1000 mg/kg/günlük oral dozajlar 50 mg/kg/gün ve üzerindeki dozajlarda prenatal kayıpta (düşük) dozla ilişkili bir artışla sonuçlanmıştır; 20 mg/kg/günde (klinik maruziyetin 1.4 katı) prenatal kayıpta test maddesi ile ilişkili bir etki gözlenmemiştir.

Pre-natal ve post-natal gelişim
Bir pre-natal ve post-natal çalışmada apremilast gebe dişi farelere 10, 80 ve 300 mg/kg/gün dozajlarında 6. gestasyon gününden (GG) laktasyonun 20. gününe kadar oral yolla uygulanmıştır. 300 mg/kg/günde maternal vücut ağırlığı ve kilo artışında azalmalar ve yavruların doğurulmasında güçlükle ilişkili bir ölüm gözlenmiştir. Yavruların doğumu ile ilişkili maternal toksisitenin fiziksel belirtileri aynı zamanda 80 ve 300 mg/kg/günün her birinde bir farede gözlenmiştir. ≥80 mg/kg/günde (klinik maruziyetin ≥4.0 katı) artmış pre- natal ve postnatal yavru ölümleri ve laktasyonun ilk haftası sırasında azalmış yavru vücut ağırlıkları gözlenmiştir. Gebelik süresi, gestasyon periyodunun sonunda gebe farelerin sayısı, yavru doğuran farelerin sayısı üzerinde apremilast ile ilişkili etkiler veya doğum sonrası 7. gün ötesinde yavrularda herhangi bir gelişimsel etkiler söz konusu değildir. Postnatal periyodun ilk haftası sırasında gözlenen yavru gelişimsel etkileri muhtemelen apremilast ile ilişkili yavru toksisitesi (azalmış yavru kilosu ve canlılığı) ve/veya maternal bakım eksikliği (yavruların midesinde süt olmaması açısından daha yüksek insidans) ile ilişkilidir. Tüm gelişimsel etkiler postnatal periyodun ilk haftası sırasında gözlenmiştir; sütten kesme öncesi ve sonrası periyotların geri kalanında cinsel olgunlaşma, davranış, çiftleşme, fertilite ve uterin parametreleri dahil olmak üzere apremilastla ilişkili hiçbir etki görülmemiştir. Maternal toksisite ve F1 jenerasyonu için faredeki NOEL 10 mg/kg/gündür (klinik EAA'nın 1.3 katı).

Karsinojenisite çalışmaları
Fareler ve sıçanlarda karsinojenisite çalışmaları apremilast tedavisi ile ilişkili karsinojenisite kanıtı göstermemiştir.

Genotoksisite çalışmaları
Apremilast genotoksik değildir. Apremilast Ames analizinde mutasyonları veya metabolik aktivasyon varlığında veya yokluğunda kültürlenmiş insan periferik kan lenfositlerinde kromozom anomalilerini indüklememiştir. Apremilast 2000 mg/kg/güne varan dozlarda in vivo fare mikronukleus analizinde klastojenik bulunmamıştır.

Diğer çalışmalar
İmmünotoksik, dermal iritasyon veya fototoksik potansiyele dair kanıta rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat
Opadry Beige 03B270010

Opadry Beige 03B270010
Hidroksipropil Metil Selüloz
Macrogol/PEG
Titanyum dioksit
Talk
Demir oksit kırmızı
Demir oksit sarı
Demir oksit siyah

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC/PVdC ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 56 film kaplı tablet ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel : 0 212 692 92 92
Faks : 0 212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2022/564

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 09.10.2022
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ