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

MİLASTO 30 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 30 mg apremilast içerir.

Yardımcı maddeler:
Her film kaplı tablet, 129 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

Yardımcı maddeler için 6,1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet bej renkli, yuvarlak, bikonveks 30 mg film tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Psöriatik artrit

MİLASTO, 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 ila 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~~)~~ günde iki kez oral olarak alınan 30 mg'dır. Aşağıda Tablo 1'de gösterildiği şekilde bir başlangıç titrasyon programı gerekmektedir. Başlangıç titrasyonundan sonra başka bir titrasyon gerekli değildir.

Tablo 1. Doz titrasyon 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:

MİLASTO ağızdan kullanım içindir.

MİLASTO film kaplı tabletler aç veya tok karnına bütün olarak yutulmalıdır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği
Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 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).

4.2.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

İshal, Bulantı ve Kusma

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 3 ile tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Psikiyatrik bozukluklar

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. Açıklanamayan ve klinik olarak anlamlı kilo kaybı durumunda, bu hastalar bir 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 apremilastın etkililiğinin 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, apremilast konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) ve maksimum serum konsantrasyonunda (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, kömür katranlı şampuan ve salisilik asit saç derisi preparatları dahil) ve UVB fototerapi 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.

Psöriyatik artrit hastalarında apremilast ve metotreksat arasında farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi yoktur. Apremilast, metotreksat ile birlikte uygulanabilir.

Apremilast ile etinil östradiol ve norgestimat içeren oral kontraseptifler arasında farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi yoktur. 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

Apremilast'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde 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=1184)) 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); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Tablo 2. Psöriyatik artrit (PsA), Psöriyazis (PSOR) ve Behçet hastalığında (BH) advers reaksiyonların özeti

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve infestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu**
	Yaygın	Bronşit
		Nazofarenjit*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın	İştah azalması*
Psikiyatrik bozukluklar	Yaygın	Uykusuzluk Depresyon
	Yaygın olmayan	İntihar düşüncesi ve davranışı#

Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı*
	Yaygın	Migren*
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	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 Urtiker
	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 rapor edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Psikolojik bozukluklar

#Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, 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 ağırlığı klinik çalışmalarda rutin olarak ölçülmüştür. Apremilast ile 52 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda ortalama gözlenen kilo kaybı 1,99 kg'dır . Apremilast alan hastaların toplam %14,3'ünde %5-10 arasında 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 toplam %0,1'i azalmış kilo advers reaksiyonu nedeniyle ilacı bırakmıştır.

Tedavinin başlangıcında zayıf olan hastalar için lütfen bölüm 4.4'teki ilave uyarıya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Pazarlama sonrası deneyime göre, 65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda şiddetli ishal, bulantı ve kusma komplikasyonları açısından daha yüksek risk olabilir (bkz. bölüm 4.4).

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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 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'ün (PDE4) inhibitörü olan Apremilast, bir pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mediyatör ağını düzenlemek üzere intraselüler olarak iş görür. PDE4, siklik adenosin monofosfata (cAMP) özgü bir PDE'dir ve inflamatuar hücrelerde baskın PDE'dir. PDE4 inhibisyonu intraselüler cAMP düzeylerini arttırır, 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

Psöriyatik artrit olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, apremilast IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, 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. Psöriyazisli hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda, apremilast, lezyonlu deri epidermal kalınlığını, inflamatuar hücre infiltrasyonunu 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

Psöriyatik Artrit

Apremilastın güvenliliği ve etkililiği, daha önce küçük moleküllü veya biyolojik DMARD'larla tedaviye rağmen aktif PsA'lı (≥ 3 şiş eklem ve ≥ 3 hassas eklem) yetişkin hastalarda benzer tasarımlı 3 çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (Çalışmalar PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3) değerlendirilmiştir. Toplam 1,493 hasta randomize edildi ve günde iki kez oral olarak verilen plasebo, 20 mg apremilast veya 30 mg apremilast ile 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, şunlardan biri veya daha fazlası ile kombinasyon halinde apremilast almıştır: metotreksat (MTX, ≤ 25 mg/hafta, %54,5), sulfasalazin (SSZ, ≤ 2 g/gün, %9,0) ve leflunomid (LEF; ≤ 20 mg/gün, %7,4). TNF blokerleri dahil olmak üzere biyolojik DMARD'larla eş zamanlı tedaviye izin verilmemiştir simetrik poliartrit (%62,0), asimetrik oligoartrit (%26,9), distal interfalangeal (DIP) eklem artriti (%6,2), artrit mutilans (%2,7) ve baskın olarak spondilit (%2,1) dahil her bir psöriatik artrit alt tipindeki hastalar bu 3 çalışmaya kaydedilmiştir. Önceden mevcut entesopatisi (%63) veya daktiliti (%42) görülen hastalar kaydedilmiştir. Hastaların toplam %76,4'ü daha önce küçük moleküllü DMARD'larla tedavi edilirken, hastaların %22,4'ü daha önce biyolojik DMARD'lar ile tedavi edilmişti (bunların %7,8'i daha önce biyolojik DMARD ile terapötik bir 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 gösterilmiştir. ACR 20/50/70 yanıtları 24. Haftada devam etmiştir.

Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilast tedavisine randomize edilen 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. PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarında ve 16. haftada havuzlanmış çalışmalarda ACR yanıtları olan hastaların oranı

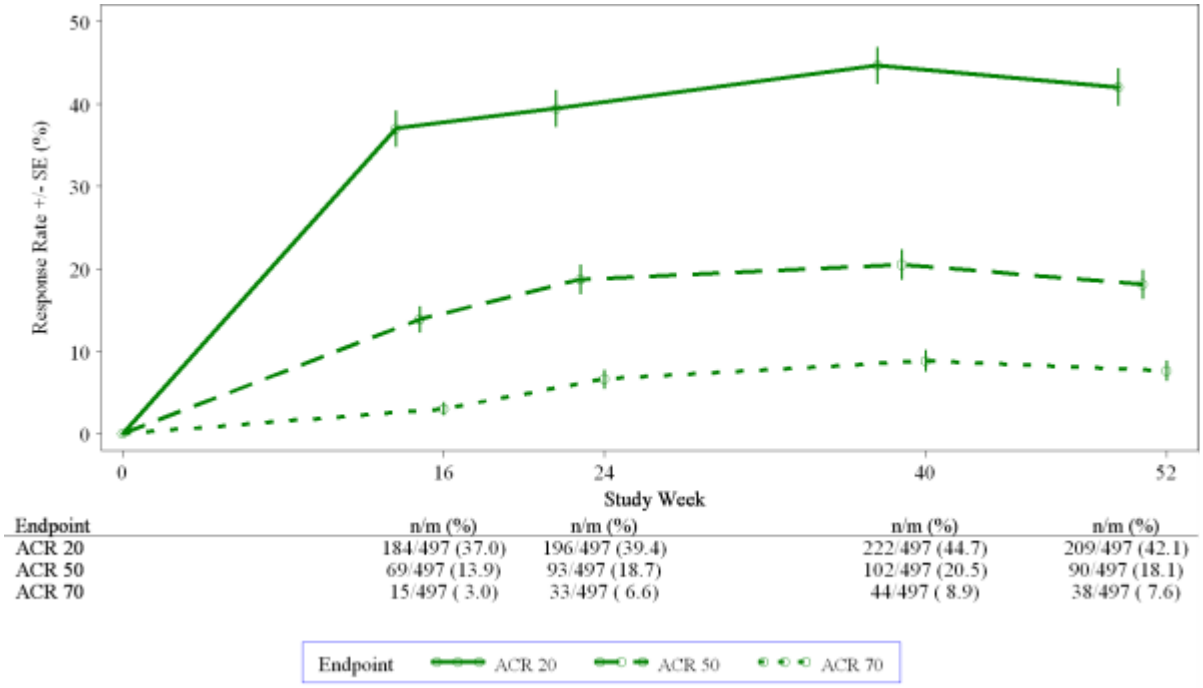
	PALACE 1		**PALACE 2**		**PALACE 3**		**BİRLEŞTİRİLMİŞ**	
N[a]	**Plasebo ± DMARD N = 168**	**Apremilast 30 mg BID ± DMARD N = 168**	**Plasebo ± DMARD N = 159**	**Apremilast 30 mg BID DMARD N = 162**	**Plasebo ± DMARD N = 169**	**Apremilast 30 mg BID ± DMARD N = 167**	**Plasebo ± DMARD N = 496**	**Apremilast 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

*apremilast vs plasebo için $p \leq 0,01$

**apremilast vs plasebo için $p \leq 0,001$

[a] N, randomize ve tedavi edilen hasta sayısıdır

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



Endpoint	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37.0)	196/497 (39.4)	222/497 (44.7)	209/497 (42.1)
ACR 50	69/497 (13.9)	93/497 (18.7)	102/497 (20.5)	90/497 (18.1)
ACR 70	15/497 (3.0)	33/497 (6.6)	44/497 (8.9)	38/497 (7.6)

*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 apremilast almak üzere randomize edilen 497 hasta içerisinden 375 hasta (%75) 52. haftada halen bu tedaviyi alıyordu. Bu hastalarda 52. haftada ACR 20/50/70 yanıtları sırasıyla %57, %25 ve %11 idi. Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilast almak üzere randomize edilen 497 hastadan 375'i (%75) uzun süreli genişletme çalışmalarına girdi ve bunlardan 221'i (%59) 260. haftada hala bu tedaviyi alıyordu. ACR yanıtları, uzun vadeli açık etiketli genişletme çalışmalarında 5 yıla kadar korunmuştur.

Apremilast ile tedavi edilen grupta gözlenen yanıtlar, MTX dahil olmak üzere eşzamanlı DMARD alan ve almayan hastalarda benzerdi. Daha önce DMARD veya apremilast alan biyolojik ürünlerle tedavi edilen hastalar, 16. haftada plasebo alan hastalara göre daha büyük bir ACR 20 yanıtı elde etmiştir.

DIP dahil farklı psöriatik artrit alt tiplerine sahip hastalarda benzer ACR yanıtları gözlendi. Artrit mutilansları ve baskın spondilit alt tipleri olan 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 gelişmeler, 16. haftada plaseboya kıyasla apremilast grubunda daha fazlaydı (nominal p-değeri sırasıyla $p \leq 0,0004$, p-değeri $\leq 0,0017$).

Bu iyileşmeler 24. haftada devam etmiştir. Çalışma 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 ilgili 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 değişiklikler değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyonda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. HAQ-DI skorlarındaki iyileşme 24. haftada korunmuştur.

Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilast tedavisine randomize edilen hastalar arasında, PALACE 1, PALACE 2 ve PALACE 3 çalışmalarının açık etiket fazının birleştirilmiş analizinde, günde iki kez 30 mg apremilast grubunda 52. haftada HAQ-DI skorundaki başlangıca göre değişiklik -0,333 olmuştur.

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. Çalışma başlangıcında randomize edildikleri apremilast tedavisine sürdüren hastalar arasında, fiziksel işlevde ve FACIT yorgunluğunda 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.

Psöriyazis

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 bir tasarıma sahipti. 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 Tedaviden Geri Çekilme Fazı (32-52. haftalar) sırasında, 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 edilen ve PASI-75 yanıtını kaybeden (ESTEEM 1) veya başlangıca kıyasla 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 edilen hastalar 52. haftaya kadar apremilast tedavisinde kalmıştır. Çalışmalarda yüz, koltuk altı ve kasıkta düşük potensli topikal kortikosteroidlerin, katranlı şampuan ve/veya salisilik asit saç derisi preparatlarının kullanımına izin verlmiştir. 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 30mg 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) veya neredeyse temiz (1) sPGA skoruna ulaşan hastaların oranıydı.

Ortalama başlangıç PASI skoru 19,07 (medyan 16,80) idi ve başlangıçta sPGA skoru 3 (orta) 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 11 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 toplam %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 PASI90 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 günde iki kez APR***	**Plasebo**	**30 mg günde iki kez 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 değişim BSA[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'deki değişiklik[g], ortalama ± SD	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
SF-36 MCS'deki 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 = Son Gözlem İleri Taşıma

[c] PASI = Psöriazis Alan ve Ciddiyet İndeksi

[d] sPGA = Statik Hekim Genel Değerlendirmesi

[e] BSA = Vücut Yüzey Alanı

[f] VAS = Görsel Analog Ölçek; o = en iyi, 100 = en kötü

[g] DLQI = Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; 0 = 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.

Apremilast'a yanıt hızlıydı ve 2. hafta itibariyle plaseboya kıyasla PASI, deride rahatsızlığı/ağrı ve kaşıntı dahil olmak üzere psöriyazis bulgu ve semptomlarında anlamlı olarak daha fazla iyileşmelerle hızlıydı. Genel olarak, PASI yanıtları 16. haftada elde edildi ve 32. hafta boyunca sürdürüldü.

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'e ulaşan hastalar	32. haftada PASI-50'ye ulaşan 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'de 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 Psöriyazis PGA (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)

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

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 edilen 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 apremilast ile yeniden randomize edilen hastaların yaklaşık %80,3'ü 52. haftada PASI-50 yanıtı vermiştir. En az PASI-50 yanıtı olan, 32. haftada plaseboya yeniden randomize edilen hastaların %24,2'si 52. haftada PASI-50 yanıtı vermiştir. Haftalık 32 PASI iyileşmesinin %50'sinin kaybına kadar geçen medyan süre 12.4 haftaydı.

32. haftada tedaviden randomize olarak çekildikten sonra, 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 tasarımı nedeniyle yeniden tedavi süresi değişkendi ve 2.6 ila 22.1 hafta arasında değişmiştir.

ESTEEM 1 çalışmasında, çalışmanın başlangıcında apremilast'a randomize edilen ve 32. haftada PASI-75 yanıtına ulaşamayan hastaların, 32 ila 52. haftalar arasında eşzamanlı topikal tedavileri ve/veya UVB fototerapisini kullanmasına izin verilmiştir. Bu hastaların %12'si apremilast artı topikal ve/veya fototerapi tedavisi ile 52. haftada bir PASI-75 yanıtı elde etmiştir.

ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarında, 16. haftada apremilast kullanan hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi'ndeki (NAPSI) başlangıca göre ortalama değişim yüzdesi ile ölçüldüğü üzere tırnak psöriyazisinde anlamlı iyileşmeler (düşüşler)

gözlenmiştir (sırasıyla, $p < 0,0001$ ve $p = 0,0052$). Sürekli olarak apremilast ile tedavi edilen hastalarda 32. haftada tırnak psöriyazisinde daha fazla iyileşme gözlendi.

ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarında, plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında Apremilast alan hastalarda, saç derisi psöriyazisinde 16. haftada Saç Derisi Psöriyazis Doktorunun Küresel Değerlendirmesine (ScPGA) net (0) veya minimal (1) ulaşan hastaların oranıyla ölçülen, saç derisi psöriyazisinde en az orta şiddette (≥ 3) önemli iyileşmeler gözlenmiştir (her iki çalışma için $p < 0,0001$). İyileştirmeler genellikle 32. haftadan 52. haftaya kadar apremilast için yeniden randomize edilen gönüllülerde korunmuştur (tablo 5).

ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarında, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla apremilast kullanan hastalarda Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ve SF-36v2MCS ile ölçülen yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler gösterilmiştir (tablo 4). DLQI'deki iyileşmeler, 32. haftada apremilast'a yeniden randomize edilen gönüllülerde 52. hafta boyunca korunmuştur (tablo 5). Bununla birlikte, ESTEEM 1 çalışmasında, plaseboya kıyasla apremilast kullanan hastalarda Çalışma Kısıtlamaları Anketi (WLQ-25) İndeksinde önemli bir iyileşme elde edilmiştir.

Başlangıçta günde iki kez 30 mg apremilast almak üzere randomize edilen 832 hastadan 443'ü (%53) ESTEEM 1 ve ESTEEM 2'nin açık etiketli genişletme çalışmalarına katıldı ve bu 115 hastanın (%26'sı) 260. haftada hala tedavi görüyordu. ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarının açık etiketli uzantısında apremilastta kalan hastalar için, 5 yıla kadar PASI skorunda, etkilenen BSA, kaşıntı, tırnak ve yaşam kalitesi ölçümlerinde genel olarak iyileşmeler 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 proteinlerine 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

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

İzopropil Alkol

Tablet kaplama maddesi (Insta Moistshield Aqua II A22G10817 Kahverengi)

Polivinil alkol

Polietilen glikol

Talk

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

Sarı demir oksit

Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

MİLASTO'nun herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde 56 film kaplı tabletten oluşan PVC/Alüminyum blisterde kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok.
No:12 34775 Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2025/224

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.06.2025
Ruhsat yenileme tarihi**:-**

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-