

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Liu Y. Br J Clin Pharmacol 2014;78:1050-7. doi: 10.1111/bcp.12448.	apremilast + rifampicine	- met rifampicine oraal: apremilast toename klaring 3.6x (Cl/F van 10 naar 36.2 l/h), t1/2 van 8.2 naar 6.31h, afname AUC met 72% (van 3270 naar 912 ng*h/ml) en Cmax met 43% (298 naar 162 ng/ml)→ GIC: hier de getallen uit tabel 1 gevolgd, deze zijn net iets anders dan de getallen uit de abstract/discussie - met rifampicine infusie: verwaarloosbaar effect op AUC (van 3270 naar 3110 ng*h/ml). Regime: dag 1 apremilast 30 mg 1x; dag 4 apremilast + rifampicine 600 mg iv-infusie in 30 min; dag 7-21 rifampicine 600 mg 1dd oraal en op dag 20 apremilast 30 mg 1x; single centre, open label, sequential treatment studies bij 20 (19) vrijwilligers. Bij 1 persoon ondetecteerbare/zeer lage spiegels apremilast, deze is buiten de vergelijking gehouden (geen gevolgen). Conclusie: strong CYP3A4 inducers may result in a loss of efficacy of apremilast because of decreased drug exposure.	3A
SPC + EPAR Otezla	apremilast + rifampicine	→ GIC: getallen uit Liu 2014. afname AUC apremilast met 72% en Cmax met 43% Regime: apremilast, meervoudige doses rifampicine.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Otezla	apremilast + rifampicine	afname apremilast kan verminderde klinische respons geven. Combinatie met sterke CYP3A4-inductoren niet aanbevolen.
EPAR Otezla primair eindpunt: % personen die ≥ 75% verbetering bereiken van de PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	apremilast	p.89-90 Dose response studies: 20 mg 2dd heeft grotere effectiviteit en zelfde veiligheid/tolerability dan 40 1dd; 2dd gekozen voor fase 3 programma. Studie PSOR-005: PASI-75 in week 16 niet bereikt bij 10 mg 2dd, 28.7% bij 20 mg 2dd en 40.9% bij 30 mg 2dd (beide statistisch significant) en 5.7% bij placebo. Separatie PASI-75 tov placebo gezien in week 4 bij 30 mg 2dd en week 8 bij 20 mg 2dd. Voor beide doses was de Cmin hoger dan de IC50 voor remming van de productie van PDE4-afhankelijke cytokines. → fase 3 studies met 20 of 30 mg 2dd
Otezla Prescribing Information. www.otezla.com/otezla-prescribing-information.pdf. Geraadpleegd 1-6-2015.	apremilast + rifampicine	zelfde info en advies als SPC

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 06-07-2020: standaardlijst sterke CYP3A4-inductoren NIET koppelen; de bijdrage van CYP3A4 aan het metabolisme van apremilast is niet bekend (wordt uitgebreid gemetaboliseerd via oxidatie, conjugatie en hydrolyse). Rifampicine induceert ook andere CYP-enzymen en glucuronidering. Er is geen onderbouwing gevonden voor interactie met andere CYP3A4-inductoren dan rifampicine.

Bewaking na staken van een inductor standaard verlengen met 28 dagen, ongeacht de inductor en het betrokken geïnduceerde enzym of transporter.

Stockley/Hansten: apremilast niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	6 juli 2020