МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003829 - 080916
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

ОТЕСЛА (OTEZLA®)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Отесла

Международное непатентованное название: апремиласт

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка 10 мг содержит:

действующее вещество: апремиласт 10 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 26,25 мг, лактозы моногидрат 60,0 мг, натрия кроскармеллоза 3,0 мг, магния стеарат 0,75 мг, пленочная оболочка (Опадрай II розовый) 4,0 мг*.

1 таблетка 20 мг содержит:

действующее вещество: апремиласт 20 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 52,5 мг, лактозы моногидрат 120,0 мг, натрия кроскармеллоза 6,0 мг, магния стеарат 1,5 мг, пленочная оболочка (Опадрай II коричневый) 8,0 мг*.

1 таблетка 30 мг содержит:

действующее вещество: апремиласт 30 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 78,75 мг, лактозы моногидрат 180,0 мг, натрия кроскармеллоза 9,0 мг, магния стеарат 2,25 мг, пленочная оболочка (Опадрай II бежевый) 12,0 мг*.

** Состав пленочной оболочки в % (м/м):*

Опадрай II розовый: поливиниловый спирт 40, титана диоксид 24,60, макрогол 20,20, тальк 14,80, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,40;

Опадрай II коричневый: поливиниловый спирт 40, титана диоксид 12,13, макрогол 20,20, тальк 14,80, краситель железа оксид красный (Е 172) 1,22, краситель железа оксид желтый (Е 172) 11,65;

Опадрай II бежевый: поливиниловый спирт 40, титана диоксид 22,99, макрогол 20,20, тальк 14,80, краситель железа оксид красный (Е 172) 1,18, краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,43, краситель железа оксид черный (Е 172) 0,40.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 10 мг: розовые, ромбовидной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «10» на одной стороне и «APR» на другой стороне;

Таблетки 20 мг: коричневые, ромбовидной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «20» на одной стороне и «APR» на другой стороне;

Таблетки 30 мг: бежевые, ромбовидной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «30» на одной стороне и «APR» на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

Код АТХ:

L04AA32

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Механизм действия

Апремиласт, препарат для приема внутрь, представляет собой малую молекулу - ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), который действует внутри клетки, модулируя провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. ФДЭ4 – специфическая фосфодиэстераза (ФДЭ) циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и доминирующая ФДЭ в клетках воспаления. При угнетении ФДЭ4 возрастает количество цАМФ, что, в свою очередь, ведет к подавлению воспалительной реакции за счет модуляции экспрессии фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), интерлейкина (ИЛ)-23, ИЛ-17 и других воспалительных цитокинов. цАМФ модулирует также уровни некоторых противовоспалительных цитокинов, например, ИЛ-10. Эти про- и противовоспалительные медиаторы участвуют в патогенезе псориаза и псориатического артрита (ПсА).

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях у больных псориатическим артритом (ПсА) апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактный белок-1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления-1β (МБВ-1β), матриксную металлопротеиназу-3 (ММП-3) и ФНО-α. Через 40

недель лечения апремиластом отмечено снижение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-23 и повышение концентрации ИЛ-10 в плазме крови. У больных псориазом апремиласт уменьшал очаговые эпидермальные утолщения пораженных участков кожи, инфильтрацию клетками воспаления и экспрессию провоспалительных генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ-12/ИЛ-23p40, ИЛ-17A, ИЛ-22 and ИЛ-8.

Апремиласт при назначении в дозах до 50 мг 2 раза в день не удлиняет интервал QT у здоровых субъектов.

1493 пациента с активным ПсА (≥ 3 припухших суставов и ≥ 3 болезненных суставов), несмотря на предшествующую терапию низкомолекулярными или биологическими болезнь-модифицирующими лекарственными средствами (БМЛС) длительностью не менее 6 месяцев, получали внутрь плацебо, апремиласт 20 мг или апремиласт 30 мг 2 раза в день. Апремиласт применяли в виде монотерапии (34,8 %) или в комбинации со стабильными дозами низкомолекулярных БМЛС (65,2 %). 76,4 % пациентов ранее получали только низкомолекулярные БМЛС, а 22,4 % пациентов лечились ранее биологическими БМЛС, среди которых у 7,8 % эта терапия оказалась неэффективной. Средняя длительность ПсА была 5 лет.

Терапия апремиластом привела к существенному улучшению симптомов ПсА по сравнению с плацебо.

Эффективность лечения апремиластом не различалась у пациентов, одновременно получавших или не получавших БМЛС, включая метотрексат. У пациентов, принимавших БМЛС или биологические БМЛС до терапии апремиластом, терапевтические эффекты апремиласта были более выражены, чем у тех, кто принимал плацебо. На фоне терапии апремиластом отмечалось существенное, статистически достоверное улучшение функциональной активности.

В общей сложности, 1257 пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, которым планировали проведение фототерапии или системной терапии, были рандомизированы в группу плацебо или группу апремиласта (внутрь, 30 мг 2 раза в день). Примерно 30 % пациентов ранее не получали фототерапии, стандартных системных или биологических препаратов.

На фоне терапии апремиластом у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести было отмечено значительное улучшение по сравнению с плацебо. Эффективность апремиласта проявлялась в отношении комплекса клинических проявлений псориаза, включая зуд, поражение ногтей и волосистой части головы, а также качества жизни.

Клиническая эффективность апремиласта подтверждена в различных подгруппах

пациентов, сформированных по исходным демографическим и клиническим характеристикам (включая длительность псориаза и наличие ПсА в анамнезе). Положительный клинический эффект препарата не зависел от предшествующей лекарственной терапии псориаза и ее результатов. Ответ на лечение апремиластом был быстрым и выражался в существенном уменьшении симптомов псориаза уже ко второй неделе лечения, по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

Апремиласт хорошо всасывается и его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет примерно 73 %. Медиана времени достижения (t_{max}) максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) составляет приблизительно 2,5 часа. Фармакокинетика апремиласта линейная, с увеличением степени воздействия, пропорциональным дозе (в пределах 10-100 мг в сут). После приема апремиласта 1 раз в день кумуляция минимальна, а после применения 2 раза в день составляет примерно 53 % у здоровых людей и 68 % - у больных псориазом. Биодоступность апремиласта не нарушается при его применении с едой, поэтому его можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение

Апремиласт связывается с белками плазмы крови человека примерно на 68 %. Средний кажущийся объем распределения (Vd) составляет 87 л, что свидетельствует о внесосудистом распределении.

Биотрансформация

Апремиласт экстенсивно метаболизируется, как с участием изоферментов цитохрома 450 (CYP), так и не-CYP путей, включая окисление, гидролиз и конъюгацию. Поэтому ингибирование какого-либо одного из этих путей практически не должно вызвать значимого лекарственного взаимодействия. В окислительном метаболизме апремиласта участвует, главным образом, изофермент CYP3A4 и, в меньшей степени, изоферменты CYP1A2 и CYP2A6. После приема внутрь основной компонент в крови представляет апремиласт. Соединение в значительной степени метаболизируется, и только 3 % и 7 % от принятого количества препарата выводится в неизмененном виде почками и кишечником, соответственно. В крови основной неактивный метаболит – глюкуронидный конъюгат О-деметилированного апремиласта (M12). Так как апремиласт является субстратом для изофермента CYP3A4, его воздействие снижается при одновременном применении с рифампицином, сильным индуктором изофермента CYP3A4.

In vitro апремиласт не является ингибитором или индуктором изоферментов CYP450.

Поэтому, при комбинированном применении с субстратами изоферментов CYP450, апремиласт не будет нарушать клиренс или воздействие активных субстанций, которые метаболизируются изоферментами CYP450.

In vitro апремиласт является субстратом и слабым ингибитором Р-гликопротеина (IC50>50мкМ), однако клинически значимые взаимодействия с участием гликопротеина маловероятны.

In vitro апремиласт незначительно угнетает или не влияет (IC50>10мкМ) на переносчики органических анионов OAT1 и OAT3, переносчик органических катионов OCT2, транспортный полипептид органических анионов (OATP)1B1 и OATP1B3 или на белок устойчивости рака молочной железы (BCRP) и не является субстратом для этих соединений. В связи с этим клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны при совместном применении апремиласта с субстратами или ингибиторами этих транспортеров.

Выведение

У здоровых людей клиренс апремиласта составляет в среднем около 10 л/час и конечный период полувыведения - примерно 9 часов. После приема внутрь меченого соединения почками и кишечником выводится, соответственно, около 58 % и 39 % радиоактивности, причем приблизительно 3 % и 7 % дозы - в виде радиоактивного апремиласта.

Пожилые пациенты

Апремиласт изучали у молодых и пожилых здоровых добровольцев. Экспозиция апремиласта у пожилых (65 - 85 лет) примерно на 13 % выше по показателю площадь под кривой концентрация/время (AUC) и на 6 % выше по C_{max} в сравнении с добровольцами в возрасте 18-55 лет. Данные о применении препарата в клинических исследованиях у пациентов старше 75 лет ограничены. У пожилых пациентов нет необходимости в коррекции дозы.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и у здоровых добровольцев существенных различий в показателях фармакокинетики апремиласта не отмечено. Поэтому при почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести изменение дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности (скорость гломерулярной фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2 или клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу снижают до 30 мг один раз в день. У 8 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при однократном приеме апремиласта в дозе 30 мг значения AUC и C_{max} увеличились приблизительно на 89 % и 42 %, соответственно.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика апремиласта и его основного метаболита М12 не нарушается при печеночной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести. При печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Результаты доклинического изучения безопасности

Результаты доклинического изучения фармакологии безопасности и токсичности при повторных введениях апремиласта не выявили специфических рисков для человека. Апремиласт не обладал иммунотоксичностью, фототоксичностью или раздражающим влиянием на кожу.

Фертильность и раннее эмбриональное развитие

Апремиласт не влиял на фертильность у самцов мышей. Дозы, при которых не возникало видимого побочного влияния (NOAEL) на фертильность составляли более 50 мг/кг/сут (в 3 раза выше клинической экспозиции).

При комбинированном изучении влияния на фертильность у самок мышей и оценке эмбрио-фетальной токсичности отмечено пролонгирование эстрогенных циклов и увеличение периода спаривания при дозах апремиласта 20 мг/кг/сут и выше. Однако частота беременностей не нарушалась. Доза, при которой не возникало видимого влияния (NOEL) на фертильность самок, была 10 мг/кг/сут (соответствует клинической экспозиции).

Эмбрио-фетальное развитие

Значение NOEL в отношении эмбрио-фетального развития было 10 мг/кг/сут (1,3 от величины клинической экспозиции). У обезьян апремиласт повышал пренатальные потери (аборты) пропорционально дозе при приеме внутрь в дозах 50 мг/кг/сут и выше. В дозе 20 мг/кг/сут влияния на эмбрио-фетального развития не отмечено (1,4 от величины клинической экспозиции).

Пре- и постнатальное развитие

У мышей повышение пре- и постнатальной гибели детенышей-сосунков и уменьшение массы их тела обнаружено на первой неделе лактации при дозах $\geq$ 80 мг/кг/сут ($\geq$ 4,0 выше уровня клинической экспозиции). Не выявлено влияния апремиласта на дительность беременности, количество беременных мышей в конце периода гестации, количество родивших мышей или на развитие детенышей-сосунков после 7-го постнатального дня.

Все нежелательные эффекты в отношении постнатального развития отмечались в течение первой недели и не проявлялись в последующие периоды. Половое созревание, поведение, спаривание, фертильность и параметры матки не нарушались. Значение NOEL для самок мышей и генерации F1 было 10 мг/кг/сут (1,3 от величины клинической экспозиции по AUC).

Исследования канцерогенности

Апремиласт не проявлял признаков концерогенности при изучении у мышей и крыс.

Исследования генотоксичности

Апремиласт не генотоксичен. Апремиласт не вызывал мутаций по результатам теста Эймса или хромосомных аберраций в культуре лимфоцитов периферической крови человека при наличии или отсутствии метаболической активации. Апремиласт не проявлял кластогенной активности на микроядрах мышей *in vivo* в дозах до 2000 мг/кг/сут.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Псориатический артрит

Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с противоревматическими болезнь-модифицирующими средствами (БМЛС) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БМЛС.

Псориаз

Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости другой базисной противовоспалительной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым-А облучением (ПУВА).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- Беременность;
- Детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу);
- У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел «Фармакокинетика», «Спрособ применения и дозы», «Особые указания»);
- У пациентов с недостаточной массой тела (см. раздел «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины, способные к деторождению

До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии.

Беременность

Данные о применении апремиласта у беременных женщин ограничены.

Апремиласт противопоказан при беременности. У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриофетальных потерях, снижении веса плода и задержке оссификации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если воздействие составляет 1,3 от уровня клинической экспозиции, то негативное действие не развиваются (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Период грудного вскармливания

Апремиласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел «Фармакологические свойства»). Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании , то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. В экспериментах на мышах не обнаружено нежелательного влияния на фертильность самцов при экспозиции апремиласта в 3 раза выше клинической, а у самок - при экспозиции, сравнимой с клинической. Данные по неклиническому изучению фертильности представлены в разделе «Фармакологические свойства».

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Лечение препаратом Отесла может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита.

Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Дозы

Рекомендуемая доза препарата Отесла - 30 мг внутрь 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 часов. Требуется начальное титрование дозы, как показано в Таблице 1. После первичного титрования повторного титрования не требуется.

Таблица 1: Схема титрования дозы

День 1	День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
утро	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг	30 мг

Если пациент пропускает прием препарата, то следующую дозу необходимо принять как можно скорее. Если пропуск дозы обнаруживается непосредственно перед временем приема следующей дозы, то пропущенную дозу не принимают и переходят к следующему приему препарата в соответствующее время. Пациент НЕ ДОЛЖЕН принимать две дозы препарата одновременно.

Максимальный терапевтический эффект отмечался в первые 24 недели лечения. Если через 24 недели эффект не достигается, лечение необходимо пересмотреть. Рекомендуется регулярно оценивать реакцию пациента на лечение. Клинических данных о применении препарата свыше 52 недель нет (см. раздел «Фармакодинамика»).

Особые группы населения

Дети и подростки

Эффективность и безопасность апремиласта у детей в возрасте 0-18 лет не изучалась.

Пожилые пациенты

Нет необходимости в изменении дозы у пожилых пациентов (см. раздел «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Нарушения функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести нет необходимости в изменении дозы. Дозу апремиласта следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин при оценке по формуле Кокрофта-Голта). При начальном титровании рекомендуется принимать только утреннюю дозу, как указано в Таблице 1, а вечернюю дозу - пропускать.

Нарушения функции печени

Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в ходе клинических исследований III фазы были нарушения со стороны ЖКТ - диарея (15,7 %) и тошнота (13,9 %). В основном эти нарушения были легкой или средней степени тяжести и только 0,3 % от каждой из этих НЛР были расценены как тяжелые. Эти НЛР возникали преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно исчезали через 4 недели. Другими частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), головная боль (7,9 %) и головная боль напряжения (7,2 %). В целом, большинство НЛР были легкой или средней степени тяжести.

Наиболее частыми НЛР, ставшими причиной прекращения лечения в первые 16 недель, были диарея (1,7 %) и тошнота (1,5 %). Общая частота серьезных НЛР была низкой, и эти реакции не были специфичными для какой-либо системы органов.

Реакции гиперчувствительности редко регистрировали в ходе клинических исследований апремиласта.

НЛР, наблюдаемые у пациентов на фоне терапии апремиластом, классифицированы в соответствии с поражением органов и систем органов (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности MEDDRA).

Эти НЛР зарегистрированы в ходе клинических исследований апремиласта при псориатическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента).

Частота НЛР определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита*.

Нарушения психики

Часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: мигрень*, головная боль напряжения*, головная боль*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея*, тошнота*;

Часто: рвота*, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота*, болезнь гастроэзофагального рефлюкса.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: боль в спине*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: снижение массы тела.

*- по меньшей мере, одна из этих НЛР расценена как серьезная.

Описание отдельных НЛР

Снижение массы тела

Массу тела пациентов регулярно оценивали в ходе клинических исследований. Среднее снижение массы тела на фоне приема апремиласта в течение 52 недель составило 1,99 кг. В целом, у 14,3 % пациентов, получавших апремиласт, потеря массы тела составила 5-10 %, а у 5,7 % - более 10 %. Ни у одного пациента потеря массы тела не сопровождалась клинически значимыми последствиями. В общей сложности, только 0,1 % пациентов прекратили прием апремиласта по причине снижения массы тела как нежелательного явления.

Смотрите дополнительные предосторожности при начале лечения пациентов со сниженной массой тела в разделах «С осторожностью» и «Особые указания».

Депрессия

Во время клинических исследований у 1,2 % (у 14 из 1184) больных псориазом, получавших апремиласт, развилась депрессия по сравнению с 0,5 % (у 2 из 418) пациентов в группе плацебо. Ни в одном из случаев депрессия не была серьезной и не потребовала прекращения лечения.

В клинических исследованиях псориатического артрита у 0,9 % (18/1945) пациентов на фоне лечения апремиластом отмечали депрессию/депрессивное состояние. В группе плацебо его регистрировали у 0,7 % (5/671). У 0,1 % (2/1945) пациентов, принимавших апремиласт, депрессия/депрессивное состояние было расценено как серьезное. В группе плацебо серьезных случаев депрессии не отмечено. 3 пациента (3/1945; 0,2 %),

принимавших апремиласт, прекратили лечение в связи с депрессией/депрессивным состоянием.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

В ходе клинических исследований не выявлено различий в профиле безопасности апремиласта у пожилых пациентов (≥ 65 лет) и у пациентов в возрасте до 65 лет.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность апремиласта не оценивали у пациентов с ПсА или псориазом и нарушениями функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях при ПсА и псориазе характеристики безопасности препарата не отличались у пациентов с нормальной функцией почек и с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. Безопасность апремиласта не изучали у пациентов с ПсА или псориазом и почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Апремиласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) в течение 4,5 дней без признаков дозолимитирующей токсичности. При передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НЛР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Совместное применение с мощным индуктором изофермента цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4), рифампицином, ведет к ослаблению системного воздействия апремиласта и уменьшению его эффективности. Поэтому не рекомендуется комбинированное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и препараты зверобоя продырявленного) с апремиластом. При одновременном повторном применении апремиласта и рифампицина AUC и C_{max} апремиласта снижаются, соответственно, на 72 % и 43 %. В условиях комбинированного использования апремиласта с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин) клинический ответ может снижаться.

Во время клинических исследований апремиласт комбинировали со средствами местной терапии (кортикостероиды, дегтярный шампунь, препараты салициловой кислоты для обработки волосистой части головы) и с УФ-В фототерапией.

Не выявлено клинически значимого лекарственного взаимодействия между кетоконазолом и апремиластом. Апремиласт можно комбинировать с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол.

Не обнаружено фармакокинетического лекарственного взаимодействия между апремиластом и метотрексатом у пациентов с ПсА. Апремиласт можно комбинировать с метотрексатом.

Не отмечено фармакокинетического лекарственного взаимодействия между апремиластом и пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норгестимат. Апремиласт можно комбинировать с пероральными контрацептивами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести доза препарата Отесла должна быть снижена до 30 мг 1 раз в день (см. раздел «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

У пациентов с недостаточной массой тела в начале курса терапии необходимо регулярно контролировать массу тела в процессе лечения. В случае необъяснимого или клинически значимого снижения массы тела необходимо провести тщательное медицинское обследование больного и рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ

Апремиласт не влияет на способность управлять автомобилем или на работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20 и 30 мг.

1. 4 таблетки 10 мг, 4 таблетки 20 мг и 5 таблеток 30 мг в одном блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; 14 таблеток 30 мг в другом блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 2 блистера с инструкцией по применению в упаковку-конверт картонный.
2. 14 таблеток 30 мг в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. 4 блистера с инструкцией по применению в пачку картонную. Пачка картонная запечатана двумя прозрачными наклейками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С

СРОК ГОДНОСТИ

2 года

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту

ВЛАДЕЛЕЦ РУ и ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (все стадии)

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария / Celgene International Sarl., Switzerland

Рут де Перро, 1, 2017 Бодри, Швейцария / Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Switzerland

При упаковке препарата на ОАО "Фармстандарт-Лексредства":

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария / Celgene International Sarl., Switzerland

Рут де Перро, 1, 2017 Бодри, Швейцария / Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Switzerland

УПАКОВЩИК

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д.1а/18

Организация, принимающая претензии

Представительство корпорации "Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн", Россия

125047, г. Москва, ул. 1-ая Тверская - Ямская, д.21

Телефон: 8 (495) 777 65 55

Факс: 8 (495) 213 09 39

Глава представительства
«Селджен Интернэшнл Холдингз
Корпорэйшн», США



В.В. Феркович