МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОТЕСЛА®

Регистрационный номер: ЛП-003829

Торговое наименование: ОТЕСЛА®

Международное непатентованное наименование: апремиласт

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

действующее вещество: апремиласт 10 мг или 20 мг или 30 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

пленочная оболочка: дозировка 10 мг – Опадрай II розовый [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (Е 172)]; дозировка 20 мг – Опадрай II коричневый [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172)]; дозировка 30 мг – Опадрай II бежевый [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172), краситель железа оксид черный (Е 172)].

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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 (ФНО-α), 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 пациентов с 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. В клинических исследованиях у пациентов с 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 и ИЛ-8. В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Бехчета на фоне терапии апремиластом наблюдалась значительная положительная связь между изменением содержания ФНО-альфа в плазме и клинической эффективностью, определявшейся по количеству язв в полости рта.

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

В общей сложности, 1493 пациента с активным ПсА (≥3 припухших суставов и ≥3 болезненных суставов), несмотря на предшествующую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или биологическими препаратами длительностью не менее 6 месяцев, получали внутрь плацебо, апремиласт 20 мг или

131513

апремиласт 30 мг 2 раза в день. Апремиласт применяли в виде монотерапии (34,8 %) или в комбинации со стабильными дозами БПВП (65,2 %). 76,4 % пациентов ранее получали только БПВП, а 22,4 % пациентов лечились ранее биологическими препаратами, 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 БПВП, включая метотрексат. У пациентов, принимавших БПВП или биологические препараты 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 треть из этих пациентов ранее не получала 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 показателей 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.

Болезнь Бехчета

Оценка эффективности и безопасности апремиласта проводилась в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (RELIEF) у взрослых пациентов с болезнью Бехчета (ББ) в активной форме с язвами в полости рта. Пациенты ранее принимали как минимум один небиологический препарат для лечения язв

в полости рта при ББ, и им была показана системная терапия. Применение сопутствующей терапии для лечения ББ не допускалось. Исследуемая популяция соответствовала критериям Международной исследовательской группы по изучению ББ (ISGBD) при наличии в анамнезе кожных поражений (98,6 %), генитальных язв (90,3 %), скелетно-мышечных (72,5 %) или офтальмологических (17,4 %) проявлений, проявлений в центральной нервной системе (9,7 %) или ЖКТ (9,2 %), эпидидимита (2,4 %) и поражений сосудов (1,4 %). Пациенты с тяжелой формой ББ, а именно с обширными поражениями органов (например, с менингоэнцефалитом или аневризмой легочной артерии) не включались в исследование.

В общей сложности было рандомизировано 207 пациентов с ББ в соотношении 1:1 в группу приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день (104 пациента) или группу приема плацебо (103 пациента) на 12 недель (плацебо-контролируемая фаза), после чего с недели 12 по неделю 64 все пациенты принимали апремиласт в дозе 30 мг 2 раза в день (фаза приема активного препарата). Возраст пациентов варьировал от 19 до 72 лет, средний возраст составлял 40 лет. Средняя длительность ББ была 6,84 года. У всех пациентов в анамнезе имелись рецидивирующие язвы в полости рта, в том числе как минимум две язвы на момент скрининга и рандомизации: в среднем исходное количество язв в полости рта составило 4,2 и 3,9 в группах апремиласта и плацебо соответственно.

Первичным конечным показателем была площадь под кривой (AUC) временной зависимости количества язв в полости рта за период с момента оценки исходных показателей до недели 12. Вторичные конечные показатели включали: оценку по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли, вызванной язвами в полости рта; долю пациентов без язв в полости рта (полный ответ); время до начала устранения язв в полости рта; долю пациентов, у которых к неделе 6 язвы в полости рта были устранены и у которых в течение как минимум 6 последующих недель по результатам каждого визита не было выявлено ни одной язвы в полости рта в ходе 12-недельной плацебо-контролируемой фазы. Другие конечные показатели включали: оценку активности болезни Бехчета (BSAS); текущий статус активности ББ (BDCAF), включая индекс текущей активности ББ (BDCAI), оценку активности заболевания по мнению пациента, общую оценку активности заболевания по мнению врача, а также ответы в опроснике о качестве жизни при ББ (BD QoL).

Показатели состояния язв в полости рта

По сравнению с плацебо на фоне приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день было отмечено значительное улучшение состояния в отношении язв в полости рта, что

подтверждали значения AUC временной зависимости количества язв в полости рта за период с момента оценки исходных показателей до недели 12 ($p < 0,0001$).

Также на неделе 12 отмечались значительные улучшения других показателей состояния язв в полости рта.

Таблица 1. Клинический ответ язв в полости рта на неделе 12 исследования RELIEF (популяция ITT)

Конечный показатель[a]	Плацебо 103 пациента	Апремиласт 30 мг 2 р/день 104 пациента
Значение AUC[b] временной зависимости количества язв в полости рта за период с момента оценки исходных показателей до недели 12 (MI)	Сред., LS 222,14	Сред., LS 129,54
Изменение оценки боли, вызванной язвами в полости рта, по ВАШ[c] на неделе 12 по сравнению с исходной оценкой (MMRM)	Сред., LS -18,7	Сред., LS -42,7
Доля пациентов, у которых к неделе 6 язвы в полости рта были устранены и у которых в течение как минимум 6 последующих недель по результатам каждого визита не было выявлено ни одной язвы в полости рта в ходе 12-недельной плацебо-контролируемой фазы	4,9 %	29,8 %
Медиана времени (в неделях) устранения язв в полости рта в ходе плацебо-контролируемой фазы	8,1 недели	2,1 недели
Доля пациентов с полным ответом на лечение язв в полости рта на неделе 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Доля пациентов с частичным ответом[d] на лечение язв в полости рта на неделе 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT — Intent To Treat (В соответствии с назначенной терапией); LS — Least Squares (Метод наименьших квадратов); MI — Multiple Imputation (Метод множественных подстановок); MMRM — Mixed-effects Model for Repeated Measures (Модель смешанных эффектов для многократных измерений); NRI — Non-Responder Imputation (Метод замены недостающих значений данными об отсутствии ответа на лечение); 2 р/день — 2 раза в день.

[a] Значение p — < 0,0001 для всех показателей апремиласта в сравнении с плацебо

[b] AUC — площадь под кривой

[c] ВАШ — визуально-аналоговая шкала; 0 — боль отсутствует, 100 — максимально возможная боль.

[d] Частичный ответ на лечение язв в полости рта — количество язв в полости рта уменьшилось на 50 % и более с момента оценки исходных показателей (поисковый анализ); номинальное значение p — < 0,0001

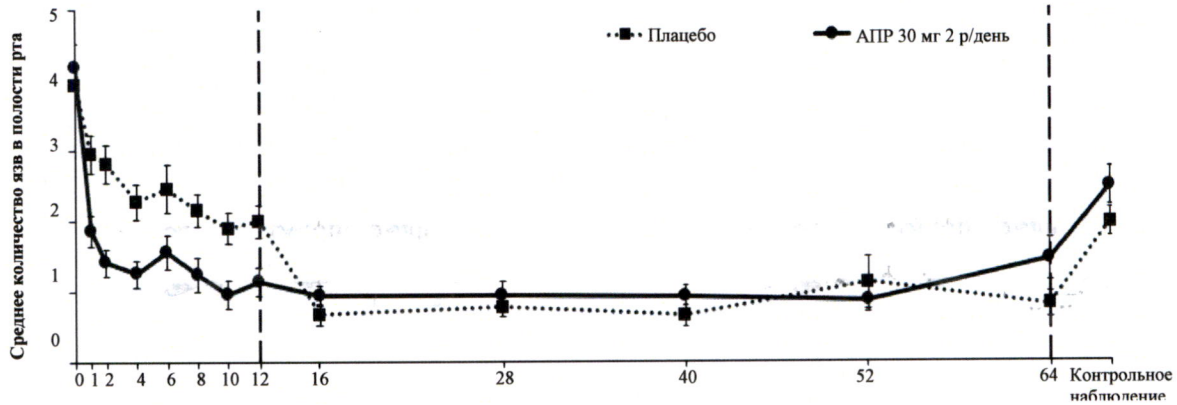
На неделе 64 из 104 пациентов, изначально рандомизированных в группу приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день, продолжали терапию 75 пациентов (приблизительно 72 %). По сравнению с группой приема плацебо в группе приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день отмечалось значительное уменьшение среднего

131513

количества язв в полости рта ($p \leq 0,0015$) и вызванной ими боли ($p \leq 0,0035$) в ходе каждого визита за период с недели 1 по неделю 12. У пациентов, непрерывно принимавших апремиласт и продолжавших участие в исследовании, уменьшение язв в полости рта и вызванной ими боли сохранялось на неделе 64 (рисунки 1 и 2).

Среди пациентов, изначально рандомизированных в группу приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и продолжавших участие в исследовании, процентное соотношение случаев полного и частичного ответа на лечение язв в полости рта сохранялось до недели 64 (53,3 % и 76,0 % соответственно).

Рисунок 1. Среднее количество язв в полости рта в определенные моменты времени до недели 64 (популяция ITT; DAO)



Недели	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Контрольное наблюдение
Плацебо, n (сред.)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
АПР 30 мг 2 р/день, n (сред.)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

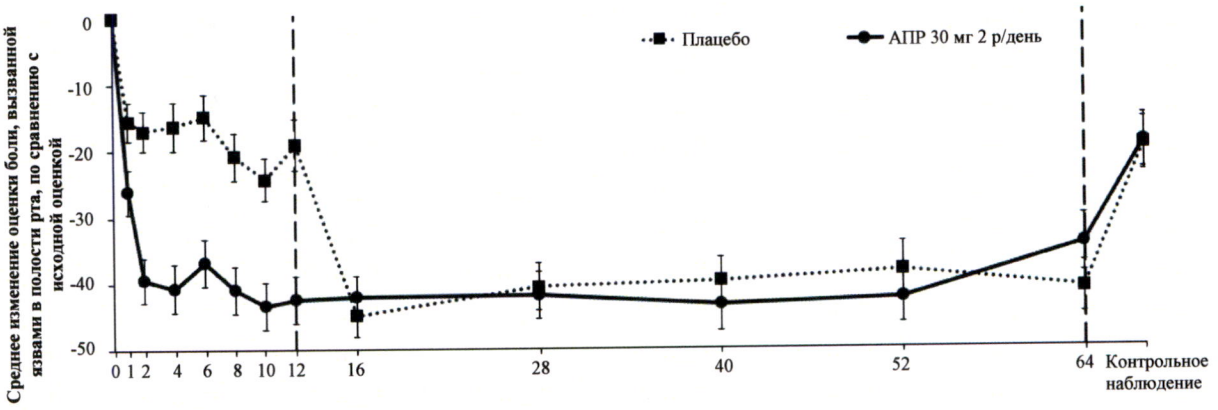
ITT — Intent To Treat (В соответствии с назначенной терапией); DAO — Data As Observed (Наблюдаемые данные).
АПР 30 мг 2 р/день — апремиласт в дозе 30 мг 2 раза в день.

Примечание. «Плацебо» или «АПР 30 мг 2 р/день» обозначают группы, в которые были рандомизированы пациенты. На неделе 12 пациенты из группы приема плацебо были переведены на прием апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день.

Контрольное наблюдение проводилось через 4 недели после выполнения визитов на неделе 64 или через 4 недели после прекращения терапии, если она прекращалась до недели 64.

131513

Рисунок 2. Среднее изменение оценки боли, вызванной язвами в полости рта, по визуально-аналоговой шкале в определенные моменты времени до недели 64 по сравнению с исходной оценкой (популяция ITT; DAO)



Недели	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Контрольное наблюдение
Плацебо, n (сред.)	95 (-15,5)	96 (-17,0)	91 (-16,3)	90 (-14,9)	85 (-20,9)	82 (-24,3)	81 (-19,1)	82 (-44,8)	77 (-40,6)	73 (-39,8)	70 (-38,3)	68 (-41,0)	81 (-19,7)
АПР 30 мг 2 р/день, n (сред.)	95 (-26,1)	97 (-39,4)	99 (-40,7)	97 (-36,8)	92 (-41,0)	93 (-43,4)	95 (-42,5)	94 (-42,1)	91 (-41,9)	84 (-43,5)	78 (-42,4)	75 (-34,3)	84 (-19,3)

АПР 30 мг 2 р/день — апремиласт в дозе 30 мг 2 раза в день; ITT — Intent To Treat (В соответствии с назначенной терапией); DAO — Data As Observed (Наблюдаемые данные).

Примечание. «Плацебо» или «АПР 30 мг 2 р/день» обозначают группы, в которые были рандомизированы пациенты. На неделе 12 пациенты из группы приема плацебо были переведены на прием апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день.

Контрольное наблюдение проводилось через 4 недели после выполнения визитов на неделе 64 или через 4 недели после прекращения терапии, если она прекращалась до недели 64.

Улучшение в отношении общей активности болезни Бехчета

В отличие от плацебо прием апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день привел к значительному снижению общей активности болезни, что подтверждается средним изменением показателей BSAS ($p < 0,0001$) и BDCAF (BDCAI, оценка активности заболевания по мнению пациента, общая оценка активности заболевания по мнению врача; значения p для всех трех показателей — $\leq 0,0335$) на неделе 12 по сравнению с исходными показателями.

У пациентов, изначально рандомизированных в группу приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и продолжавших участие в исследовании, улучшение показателей BSAS и BDCAF (среднее изменение по сравнению с исходными показателями) сохранялось на неделе 64.

131513

Улучшение качества жизни

По сравнению с плацебо прием апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день привел к значительному улучшению качества жизни на неделе 12, что подтверждается ответами в опросниках о качестве жизни при ББ (p = 0,0003).

У пациентов, изначально рандомизированных в группу приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день и продолжавших участие в исследовании, улучшение качества жизни сохранялось на неделе 64.

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 день). 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 пациентов с 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, мощным индуктором изофермента CYP3A4.

151513

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 M12 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. Препарат не обладает иммунотоксичностью, фототоксичностью или раздражающим влиянием на кожу.

Фертильность и раннее эмбриональное развитие

Апремиласт не влиял на фертильность у самцов мышей. Дозы препарата, при которых не возникало видимого побочного влияния (NOAEL) на фертильность составляли более 50 мг/кг/сут (в 3 раза выше значения 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 препарата, при которой не возникало видимого влияния (NOEL) на фертильность самок, составила 10 мг/кг/сут (соответствовала значению клинической экспозиции).

Эмбрио-фетальное развитие

Значение NOEL в отношении эмбрио-фетального развития было 10 мг/кг/сут (в 1,3 раза выше значения 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 (в 1,4 раза выше значения клинической экспозиции) влияния на эмбрио-фетальное развитие не отмечено.

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 ≥80 мг/кг/сут (в 4,0 раза и более выше значения клинической экспозиции). Не выявлено влияния апремиласта на длительность 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 (в 1,3 раза выше значения клинической экспозиции).

Исследования канцерогенности

Апремиласт не проявлял признаков канцерогенности 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 пациентов.

Псориаз

Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

Болезнь Бехчета

Препарат Отесла® предназначен для лечения взрослых пациентов с язвами в полости рта, вызванных болезнью Бехчета (ББ), которым показана системная терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата
- Беременность
- Период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта)
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу)

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ 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 экспозиция у животных составляла 1,3 от значения клинической экспозиции, то негативное действие не развивалось (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, псориатического артрита или болезни Бехчета.

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

131513

Дозы

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

Таблица 2. 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 ПсА и псориаза и в первые 12 недель лечения болезни Бехчета. Если после этого периода времени эффект не достигается, лечение необходимо пересмотреть. Рекомендуется регулярно оценивать реакцию пациента на лечение.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

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

Пожилые пациенты

Нет необходимости в изменении дозы у пожилых пациентов (см. разделы «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 1 раз в день у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин при оценке по формуле Кокрофта-Голта). При начальном титровании рекомендуется принимать только утреннюю дозу апремиласта, как указано в Таблице 2, а вечернюю дозу – пропускать (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушения функции печени

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при применении апремиласта у пациентов с ПсА и псориазом в ходе клинических исследований были нарушения со стороны ЖКТ – диарея (15,7 %) и тошнота (13,9 %). 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 при применении апремиласта у пациентов с ББ были диарея (41,3 %), тошнота (19,2 %), головная боль (14,4 %), инфекция верхних дыхательных путей (11,5 %), боль в верхних отделах живота (8,7 %), рвота (8,7 %) и боль со стороны спины (7,7 %), и в основном они были легкой или умеренной степени тяжести.

НЛР в виде нарушений со стороны ЖКТ возникали преимущественно в первые 2 недели приема препарата и обычно разрешались в течение 4 недель.

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).

Такая частота НЛР была зарегистрирована в ходе клинических исследований апремиласта при псориатическом артрите (1945 пациентов) и двух клинических исследований III фазы при псориазе (1184 пациента); также ниже приводится максимальная частота возникновения различных НЛР в ходе клинического исследования III фазы при ББ (207 пациентов).

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), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: инфекция верхних дыхательных путей[a]

Часто: бронхит, назофарингит*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита*.

Нарушения психики

Часто: бессонница, депрессия

Нечасто: суицидальные мысли и поведение#.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль*, [a]

Часто: мигрень*, тензионная 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*, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Нечасто: желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, крапивница.

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

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.

[a] При ПсА и псориазе данное явление относилось к частым

– в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нечасто встречающихся случаях суицидальных мыслей и поведения; из пострегистрационного опыта известно о завершенной попытке суицида. Пациент и лица, заботящиеся о пациенте, должны сообщать врачу, назначившему препарат, о любых изменениях поведения или настроения пациента и его суицидальных мыслях (см. также разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

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 при ПсА и псориазе 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. Среднее снижение массы тела на фоне приема апремиласта в течение 52 недель при ББ составило 0,52 кг. В целом у 11,8 % пациентов, получавших апремиласт, масса тела снизилась на 5–10 %, а у 3,8 % пациентов, получавших апремиласт — более чем на 10 %. Ни у одного пациента снижение массы тела не сопровождалось клинически значимыми последствиями. Ни один пациент не прекратил участие в исследовании по причине НЛР или снижения массы тела.

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

По данным пострегистрационного опыта применения у пожилых пациентов 65 лет и старше риск развития осложнений в виде тяжелой диареи, тошноты и рвоты может быть выше (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность апремиласта не оценивали у пациентов с ПсА, псориазом или ББ с сопутствующими нарушениями функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях при ПсА, псориазе или ББ 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, псориазом или ББ с сопутствующей 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 СРЕДСТВАМИ

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, рифампицина, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина и препаратов 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 применения апремиласта с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) клинический ответ может снижаться.

Во время клинических исследований апремиласт комбинировали со средствами местной терапии (включая глюкокортикостероиды, 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 мощными 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

Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат.

Диарея, тошнота и рвота

Были пострегистрационные сообщения о тяжелой диарее, тошноте и рвоте на фоне применения препарата Отесла®. Большинство явлений развилось в течение первых недель терапии. В некоторых случаях пациентам требовалась госпитализация. Риск развития осложнений может быть выше у пациентов 65 лет и старше. Если у пациентов развивается

тяжелая диарея, тошнота или рвота, может потребоваться прекращение терапии апремиластом.

Нарушения психики

Применение апремиласта ассоциируется с повышенным риском развития нарушений психики, таких как бессонница и депрессия. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения, включая суицид, были отмечены у пациентов как с указанием на депрессию в анамнезе, так и без него (см. раздел «Побочное действие»). Риски и польза начала и продолжения терапии апремиластом должны быть тщательно оценены у тех пациентов, которые сообщают об имеющихся у них нарушениях психики или наличии таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения. Пациент и лица, заботящиеся о пациенте, должны сообщать врачу, назначившему препарат, о любых изменениях поведения или настроения пациента, а также о появлении у него суицидальных мыслей. Если у пациента появились новые или обострились уже имевшиеся психиатрические симптомы, обнаруживаются суицидальные мысли или зафиксированы суицидальные попытки, рекомендовано прекратить терапию апремиластом.

Тяжелая почечная недостаточность

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

Пациенты с недостаточной массой тела

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 пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Апремиласт не влияет или влияет в незначительной степени на способность управлять транспортными средствами или на работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 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

131513

ПВХ/алюминиевой фольги. 2 блистера с инструкцией по применению в упаковку-конверт картонный с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

2. 14 таблеток 30 мг в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. 4 блистера с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (два специальных стикера).
3. 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 в упаковку-конверт картонный. 1 упаковку-конверт картонный с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (два специальных стикера).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после даты истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда, Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (ВСЕ СТАДИИ)

Селджен Интернешнл Сарл. / Celgene International Sarl.

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

131513

При упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ПЕРВИЧНЫЙ УПАКОВЩИК (ФАСОВЩИК)

Селджен Интернешнл Сарл. / Celgene International Sarl.

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

УПАКОВЩИК И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

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

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Амджен»

123112, Москва, Пресненская наб., д.8, стр. 1, 7 этаж

Тел.: +7 495 745 04 78

Факс.: +7 499 995 19 65

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ООО «Амджен»



подпись

М.Б. Загудайлова

