МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 003829-120421
СОГЛАСОВАНО

Отесла®
наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг
лекарственная форма, дозировка

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия
Селджен Интернешнел Сарл., Швейцария
наименования производителя-выпускающий контроль качества, страна

Изменение № 1

Дата внесения изменения «___» 120421 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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	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

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 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.	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 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.

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	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.

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 %).	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

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	(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

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.	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 %

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 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).

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

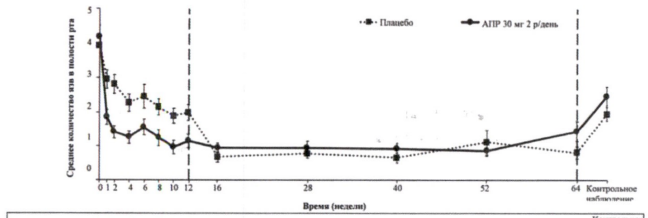
[c] ВАШ — визуально-аналоговая шкала; 0 — боль отсутствует, 100 — максимально возможная боль.

[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 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)



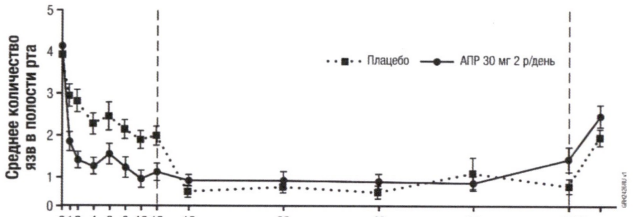
Недели	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Контрольное наблюдение
Плацебо, n (сред.)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
АПР 30 мг 2 р/день, n (сред.)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)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

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

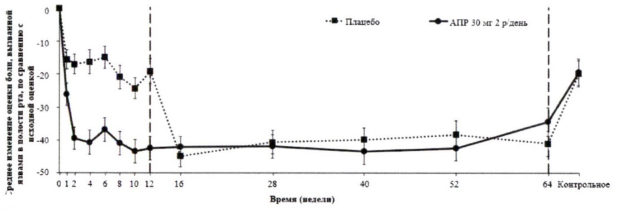
ITT — Intent To Treat (В соответствии с назначенной терапией); DAO — Data As Observed (Наблюдаемые данные).

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.

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)

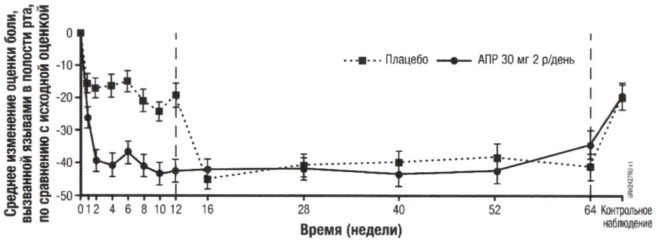


Недели	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Контрольное наблюдение
Плацебо, n (сред.)	95 (-15.2)	96 (-17.0)	91 (-16.3)	90 (-14.9)	85 (-20.9)	82 (-24.3)	81 (-19.1)	82 (-44.8)	77 (-40.6)	73 (-39.8)	70 (-38.3)	68 (-41.0)	81 (-19.7)
АПР 30 мг 2 р/день, n (сред.)	95 (-26.1)	97 (-39.4)	99 (-40.7)	97 (-36.8)	92 (-41.0)	93 (-43.4)	95 (-42.5)	94 (-42.1)	91 (-41.9)	84 (-43.5)	78 (-42.4)	75 (-34.3)	84 (-19.3)

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.

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).	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	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.	изменение по сравнению с исходными показателями) сохранялось на неделе 64.
Улучшение качества жизни	*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).	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.	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	***Фармакокинетика***
Всасывание	*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.	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

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 (М12). Так как апремиласт является субстратом для	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 (М12). Так как апремиласт является субстратом для изофермента CYP3A4, его воздействие снижается при

изофермента CYP3A4, его воздействие снижается при одновременном применении с рифампицином, мощным 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.	одновременном применении с рифампицином, мощным 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. <u>Пожилые пациенты</u> 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. <u>Почечная недостаточность</u> 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	*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. <u>Пожилые пациенты</u> 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. <u>Почечная недостаточность</u> 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

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.	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.	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.	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).	Фертильность и раннее эмбриональное развитие Апремиласт не влиял на фертильность у самцов мышей. Дозы препарата, при которых не возникало видимого побочного влияния

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	(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

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.	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.

Старший специалист отдела регуляторных отношений ООО «Амджен» Л.А. Салимова

"Амджен" Amgen LLC отдел регистрации