

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Апремиласт ПСК, 10 мг и 20 мг и 30 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Апремиласт ПСК, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апремиласт.

Апремиласт ПСК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг апремиласта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Апремиласт ПСК, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг апремиласта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Апремиласт ПСК, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг апремиласта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апремиласт ПСК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, двояковыпуклые капсуловидной формы с фаской. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

Апремиласт ПСК, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, двояковыпуклые капсуловидной формы с фаской. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

Апремиласт ПСК, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до желто-коричневого цвета, двояковыпуклые капсуловидной формы с фаской. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апремиласт ПСК показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для лечения активного псориазического артрита (ПсА);
- для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия;
- для лечения пациентов с язвами в полости рта, вызванных болезнью Бехчета (ББ), которым показана системная терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Апремиласт ПСК может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза, ПсА или ББ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза апремиласта составляет 30 мг 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	вечер	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 ББ. Если после этого периода времени эффект не достигается, лечение необходимо пересмотреть. Рекомендуется регулярно оценивать реакцию пациента на лечение.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в изменении дозы у пожилых пациентов (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением 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 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность апремиласта у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Принимать внутрь вне зависимости от времени приема пищи.

Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к апремиласту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Апремиласт ПСК необходимо применять 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;
- у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. также разделы 4.2 и 5.2);
- у пациентов с недостаточной массой тела.

Диарея, тошнота и рвота

Были пострегистрационные сообщения о тяжелой диарее, тошноте и рвоте на фоне применения апремиласта. 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 4.8). 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 Апремиласт ПСК должна быть снижена до 30 мг 1 раз в день (см. разделы 4.2 и 5.2).

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.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение с мощным индуктором изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), рифампицином, ведет к ослаблению системного воздействия апремиласта и уменьшению его эффективности. Поэтому не рекомендуется комбинированное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, фенobarбитала, карбамазепина, фенитоина и препаратов Зверобоя продырявленного) с апремиластом. При одновременном повторном применении апремиласта и рифампицина площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация (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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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 (см. раздел 4.3). У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриофетальных потерях, снижении веса плода и задержке ossификации 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 5.3).

Лактация

Апремиласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел 5.3). 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 5.3.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Апремиласт ПСК не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при применении апремиласта у пациентов с ПсА и псориазом в ходе клинических исследований были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (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 (см. раздел 4.3).

Резюме нежелательных реакций

НЛР апремиласта определялись на основании данных клинических исследований и постмаркетингового опыта. НЛР были зарегистрированы в ходе клинических исследований апремиласта при ПсА (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).

НЛР, наблюдаемые у пациентов на фоне терапии апремиластом, перечислены в зависимости от системно-органный класса и частоты. В рамках каждой категории частоты НЛР представлены в порядке снижения серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций определена как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота

неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекция верхних дыхательных путей^а;

Часто: бронхит, назофарингит*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: снижение аппетита*.

Психические нарушения

Часто: бессонница, депрессия;

Нечасто: суицидальные мысли и поведение[#].

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль*,^а;

Часто: мигрень*, тензионная головная боль*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея*, тошнота*;

Часто: рвота*, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота*, гастрозофагеальный рефлюкс;

Нечасто: желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, крапивница;

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: боль в спине*.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: снижение массы тела.

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

^а 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 завершённой 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 раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

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. Дополнительные сведения о предосторожностях при начале лечения пациентов со сниженной массой тела представлены в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. 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 дозозимитирующей токсичности.

При передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НЛР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA32

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), интерлейкинов 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 ПсА.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях у пациентов с ПсА апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактивный 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 ББ на фоне терапии апремиластом наблюдалась значительная положительная связь между изменением содержания ФНО-α 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, апреиласт 20 мг или апреиласт 30 мг 2 раза в день. Апреиласт 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 и безопасность

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 (ББ)

Оценка эффективности и безопасности апремиласта проводилась в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (RELIEF) у взрослых пациентов с 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 апреиласт 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 апреиласта и плацебо, соответственно.

Первичным конечным показателем была площадь под кривой 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 ББ (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 апреиласта 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 2. 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)	Среднее, LS 222,14	Среднее, LS 129,54
Изменение оценки боли, вызванной язвами в полости рта, по ВАШ ^c на неделе 12 по сравнению с исходной оценкой (MMRM)	Среднее, LS - 18,7	Среднее, 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 их 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 «концентрация-время».

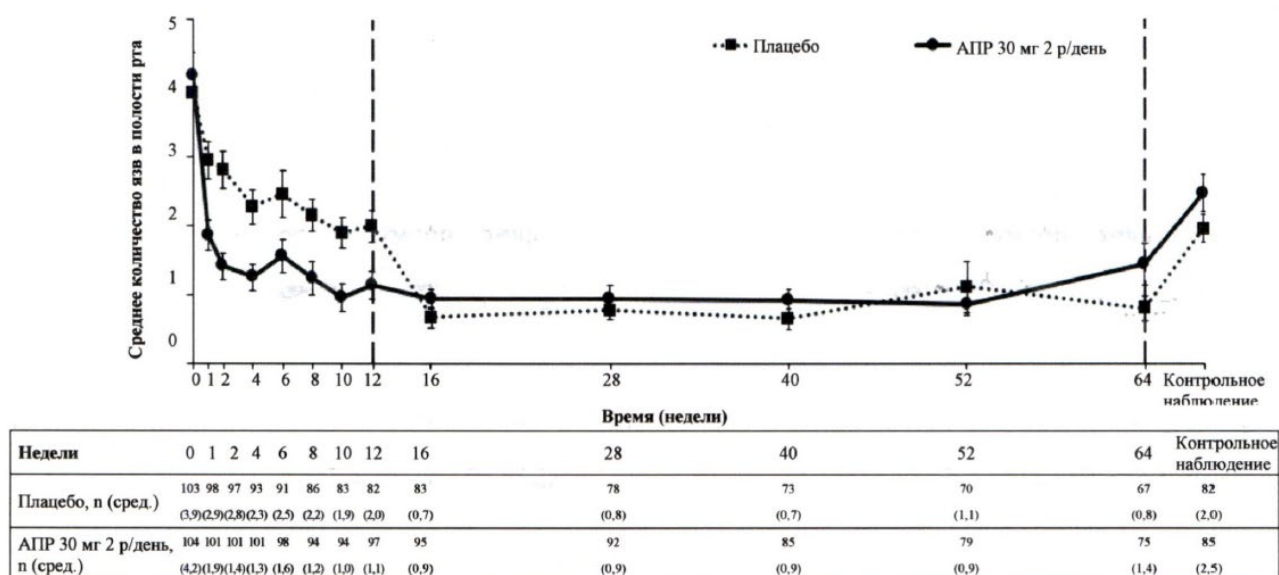
^c ВАШ – визуально-аналоговая шкала; 0 – боль отсутствует, 100 – максимально возможная боль.

^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 ($p < 0,0015$) и вызванной ими боли ($p < 0,0035$) в ходе каждого визита за период с недели 1 по неделю 12. У пациентов, непрерывно принимавших апремилласт 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)

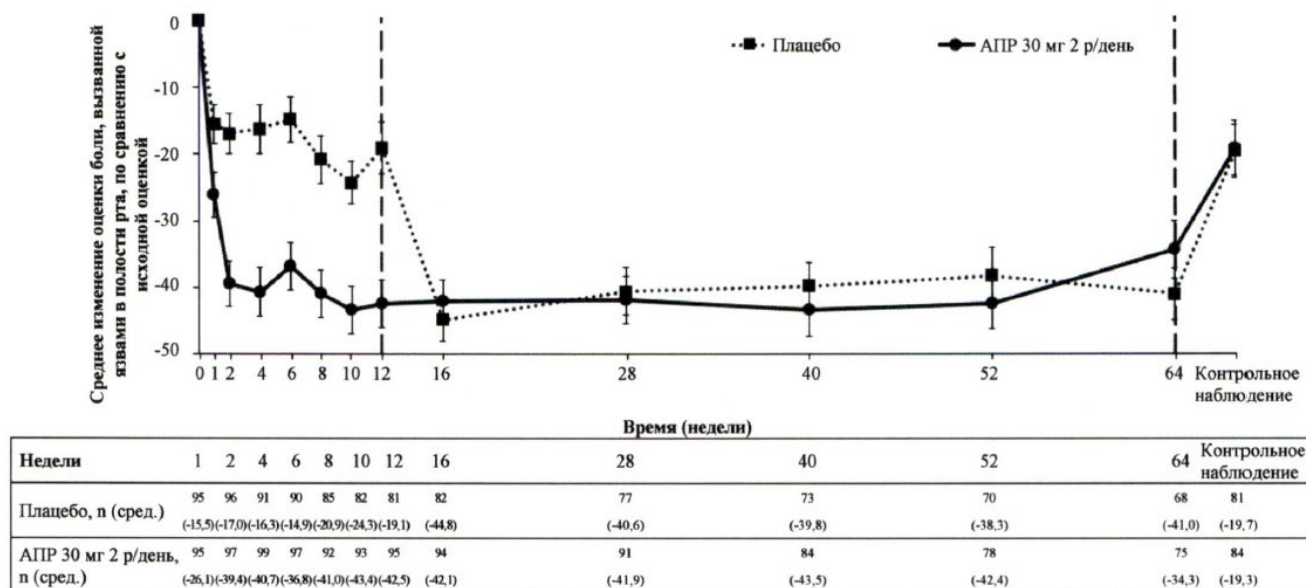


ITT – Intent to treat (В соответствии с назначенной терапией); DAO – Data as observed (Наблюдаемые данные); АПР 30 мг 2 р/день – апремилласт в дозе 30 мг 2 раза в день.

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 ВАШ в определенные моменты времени до недели 64 по сравнению с исходной оценкой (популяция ITT; DAO)



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.

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 – $< 0,0335$) 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.

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Апремиласт хорошо всасывается, и его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет примерно 73 %. Медиана времени достижения 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 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 неизменном виде почками и кишечником, соответственно. В крови основной неактивный метаболит – глюкуронидный конъюгат О-деметилизованного апремиласта (M12). Так как апремиласт является субстратом для

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 с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC_{50}) > 50 мкМ, однако клинически значимые взаимодействия с участием гликопротеина маловероятны.

In vitro апремиласт незначительно угнетает или не влияет (IC_{50} > 10 мкМ) на переносчиков органических анионов (OAT)1 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.

Элиминация

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.

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 клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 30 мл/мин) дозу снижают до 30 мг 1 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.

Лица пожилого возраста

Апремиласт изучали у молодых и пожилых здоровых добровольцев. Экспозиция апремиласта у пожилых (65–85 лет) примерно на 13 % выше по показателю 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.

5.3. Данные доклинической 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 и более раз 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 поколения 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 aberrаций 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Апремиласт ПСК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Аммония метакрилата сополимер, тип В

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (Е171)

Макрогол

Тальк

Краситель индигокармин алюминиевый лак (Е132)

Апремиласт ПСК, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Аммония метакрилата сополимер, тип В

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (Е171)

Макрогол

Тальк

Краситель индигокармин алюминиевый лак (E132)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Апремиласт ПСК, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Аммония метакрилата сополимер, тип В

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол

Тальк

Краситель железа оксид жёлтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Апремиласт ПСК, 10 мг и 20 мг и 30 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Блистер 1: по 4 таблетки дозировкой 10 мг помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной (Алю).

Блистер 2: по 4 таблетки дозировкой 20 мг помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной (Алю).

Блистер 3: по 5 таблеток дозировкой 30 мг помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной (Алю).

Блистер 4: по 14 таблеток дозировкой 30 мг помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной (Алю).

Контурные ячейковые упаковки (блистеры) 1, 2, 3 и 4 вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку из картона может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

Апремиласт ПСК, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной (Алю). По 4 контурных ячейковых упаковки (блистера) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку из картона может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: +7 (800) 234-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД,

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.КГ»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Апремиласт ПСК доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>