

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Апремиласт, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апремиласт.

Апремиласт, 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, 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, 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, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На разрезе – ядро белого или от почти белого до светло-желтого цвета.

Апремиласт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета. На разрезе – ядро белого или от почти белого до светло-желтого цвета.

Апремиласт, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На разрезе – ядро белого или от почти белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апремиласт показан к применению у взрослых пациентов по показаниям:

- 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

Лечение взрослых пациентов с язвами в полости рта, вызванных болезнью Бехчета (ББ), которым показана системная терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Апремиласт может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза, псориатического артрита или болезни Бехчета.

Режим дозирования

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

Таблица 1. Схема титрования дозы

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

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.

Пропуск дозы

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести нет необходимости в изменении дозы апремиласта. 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 1, а вечернюю дозу следует пропускать (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

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

Способ применения

Препарат Апремиласт предназначен для приема внутрь.

Таблетки, покрытые оболочкой, нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Препарат Апремиласт следует принимать вне зависимости от времени приема пищи.

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

Диарея, тошнота, рвота

В пострегистрационном периоде были зарегистрированы 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 апремиласта 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 уменьшения массы тела необходимо провести тщательное медицинское обследование пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение апремиласта с мощным индуктором изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4, рифампицином, ведет к ослаблению системного воздействия апремиласта и уменьшению его эффективности. Поэтому не рекомендуется одновременное 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 фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови–время» (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) апремиласта снижаются, соответственно, на 72 % и 43 %. В условиях одновременного применения апремиласта с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) клинический ответ может снижаться.

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

Не было выявлено клинически значимого лекарственного взаимодействия между кетоконазолом и апреиластом. Апреиласт можно комбинировать с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол.

Не было выявлено фармакокинетического лекарственного взаимодействия между апреиластом и метотрексатом у пациентов с ПсА. Апреиласт можно комбинировать с метотрексатом.

Не было выявлено фармакокинетического лекарственного взаимодействия между апреиластом и пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норгестимат. Апреиласт можно комбинировать с пероральными контрацептивами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Данные о применении апреиласта у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Апреиласт противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриофетальных потерях, уменьшении 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 5.3).

Лактация

Апремиласт обнаруживался в грудном молоке у самок мышей (см. раздел 5.3). Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в грудное 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 апремиласта 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 доклиническому изучению влияния апремиласта на фертильность представлены в разделе 5.3.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) 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 НР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), головная боль (7,9 %) и головная боль напряжения (7,2 %). В целом, большинство НР были легкой или средней степени тяжести.

Наиболее частыми НР 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.

Нежелательные лекарственные реакции в виде нарушений со стороны ЖКТ возникали преимущественно в первые 2 недели приема апремиласта и обычно разрешались в течение 4 недель.

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

Реакции гиперчувствительности редко регистрировали в ходе клинических исследований апремиласта.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у пациентов на фоне терапии апремиластом, перечислены в таблице 2 в соответствии с системно-органным классом с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Такая частота НР 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 НР в ходе клинического исследования III фазы при ББ (207 пациентов).

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные у пациентов на фоне терапии апремиластом

Инфекции и инвазии	
Очень часто	инфекция верхних дыхательных путей ^a
Часто	бронхит, назофарингит ^b
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	снижение аппетита ^b
Психические нарушения	
Часто	бессонница, депрессия
Нечасто	суицидальные мысли и поведение ^c
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	головная боль ^{a, b}
Часто	мигрень ^b , тензионная головная боль ^b
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	диарея ^b , тошнота ^b
Часто	рвота ^b , диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота ^b , гастроэзофагеальный рефлюкс
Нечасто	желудочно-кишечное кровотечение
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	сыпь, крапивница
Частота неизвестна	ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	

Часто	боль в спине ^b
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	
Нечасто	уменьшение массы тела

Примечания:

^a При ПсА и псориазе данное явление относилось к частым.

^b По меньшей мере, одна из этих НР расценена как серьезная.

^c 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 апремиласт, о любых изменениях поведения или настроения пациента и его суицидальных мыслях (см. также раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Уменьшение массы тела

Массу тела пациентов регулярно оценивали в ходе клинических исследований. Среднее уменьшение массы тела на фоне приема апремиласта в течение 52 недель при ПсА и псориазе составило 1,99 кг. В целом у 14,3 % пациентов с ПсА и псориазом, получавших апремиласт, потеря массы тела составила 5-10 %, а у 5,7 % пациентов масса тела уменьшилась более чем на 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 уменьшения массы тела как нежелательного явления.

Среднее уменьшение массы тела на фоне приема апремиласта в течение 52 недель при ББ составило 0,52 кг. В целом у 11,8 % пациентов с ББ, получавших апремиласт, масса тела уменьшилась на 5-10 %, а у 3,8 % пациентов, получавших апремиласт – более чем на 10 %. Ни у одного пациента потеря массы тела не сопровождалось клинически значимыми последствиями. Ни один пациент не прекратил участие в исследовании по причине НР или уменьшения массы тела.

Дополнительные меры предосторожности при начале лечения пациентов с уменьшенной массой тела приведены в разделе 4.4.

Прочие особые популяции

Лица пожилого возраста

По данным пострегистрационного опыта применения апремиласта, у пожилых пациентов 65 лет и старше риск развития осложнений в виде тяжелой диареи, тошноты и рвоты может быть выше (см. раздел 4.4).

Почечная недостаточность

В клинических исследованиях при ПсА, псориазе или ББ характеристики безопасности апремиласта 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.

Печеночная недостаточность

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

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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Апремилласт изучали у здоровых добровольцев 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 НР.

Лечение

При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA32.

Механизм действия

Апремилласт, 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 ПСА.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях у пациентов с ПсА апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактный белок-1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления-1 β (МБВ-1 β), 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Псориатический артрит

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 в дозе 20 мг или апремиласт в дозе 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.

Псориаз

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 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 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 3).

Таблица 3. Клинический ответ язв в полости рта на неделе 12 исследования RELIEF (популяция ITT^a)

Конечный показатель ^b	Плацебо 103 пациента	Апремиласт 30 мг 2 раза в день 104 пациента
Значение AUC ^a временной зависимости количества язв в полости рта за период с момента оценки исходных показателей до недели 12 (MI ^a)	Сред., LS ^a 222,14	Сред., LS ^a 129,54
Изменение оценки боли, вызванной язвами в полости рта, по ВАШ ^a на неделе 12, по сравнению с исходной оценкой (MMRM ^a)	Сред., LS ^a -18,7	Сред., LS ^a -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 ^a)	22,3 %	52,9 %
Доля пациентов с частичным ответом ^c на лечение язв в полости рта на неделе 12 (NRI ^a)	47,6 %	76,0 %

Примечания:

^a AUC – площадь под кривой; ITT – популяция Intent To Treat (В соответствии с назначенной терапией); LS – Last 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); ВАШ – визуально-аналоговая шкала (0 – боль отсутствует, 100 – максимально возможная боль).

^b Значение $p < 0,0001$ для всех показателей апремиласта, по сравнению с плацебо.

^c 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).

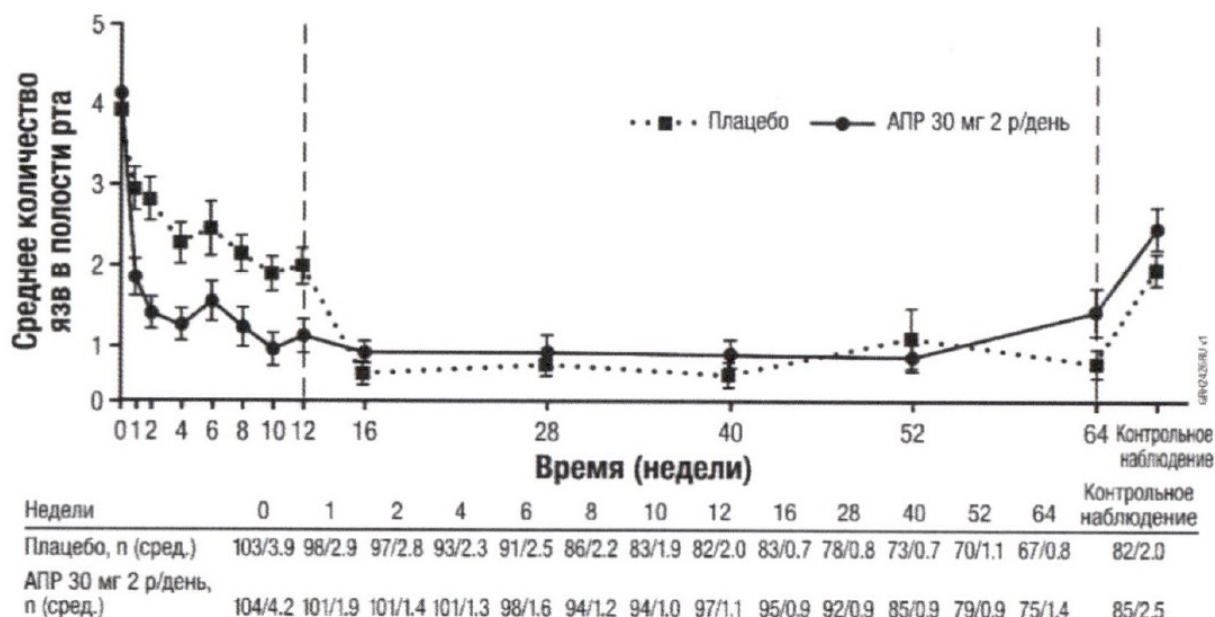


Рисунок 1. Среднее количество язв в полости рта в определенные моменты времени до недели 64 (популяция ITT^a, DAO^a)^b

Примечания:

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

^b «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.

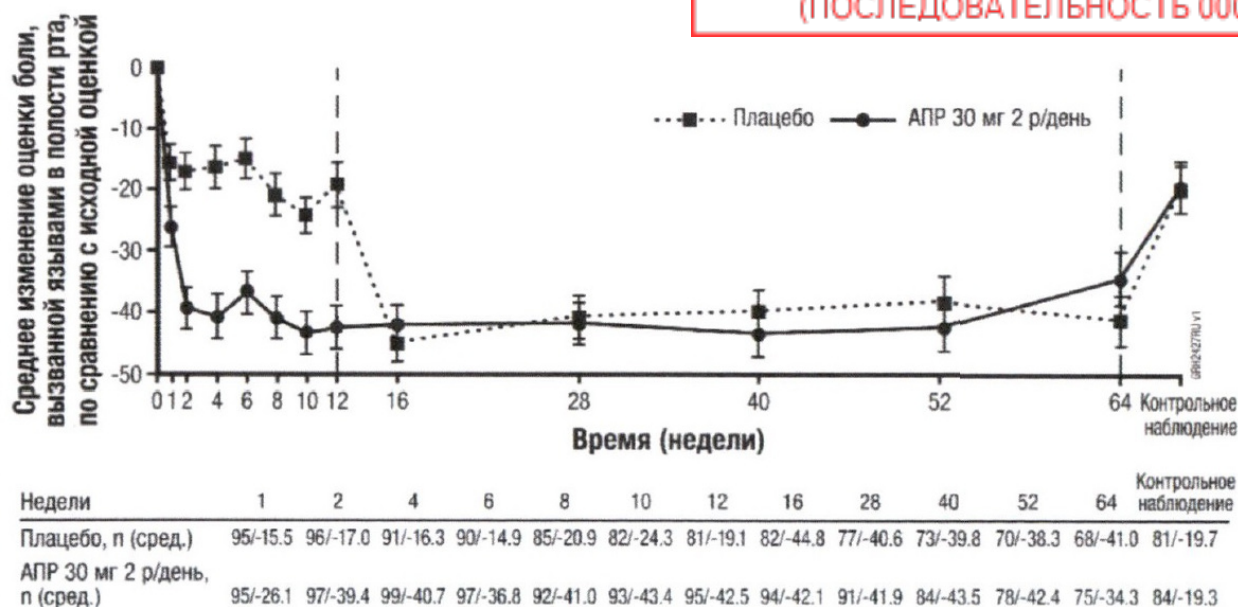


Рисунок 2. Среднее изменение оценки боли, вызванной язвами в полости рта, по визуально-аналоговой шкале в определенные моменты времени до недели 64, по сравнению с исходной оценкой (популяция ITT^a, DAO^a)^b

Примечания:

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

^b «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.

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 ($t_{\max}$) достижения $C_{\max}$ составляет приблизительно 2,5 часа. 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 (V_d) составляет 87 л, что свидетельствует о внесосудистом распределении.

Биотрансформация

Апремиласт экстенсивно метаболизируется, как с участием изоферментов 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 апремиласта 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-деметилованного апремиласта (M12). Так как апремиласт является субстратом для изофермента CYP3A4, его воздействие снижается при одновременном применении с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

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

In vitro апремиласт незначительно угнетает или не влияет ($IC_{50} > 10$ мкМ) на 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 одновременном 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.

Линейность (нелинейность)

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.

Особые группы пациентов

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 менее 30 мл/мин) дозу снижают до 30 мг 1 раз в день (см. раздел 4.2). 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 (см. раздел 4.2).

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 показателю 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 (см. раздел 4.2).

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 апремиласта на фертильность у самок мышей и оценке эмбриофетальной токсичности отмечено пролонгирование эстральных циклов и увеличение периода спаривания при дозах апремиласта 20 мг/кг/сут и выше. Однако частота беременностей не изменялась. Доза препарата, при которой не возникало видимого влияния (NOEL) на фертильность самок, составила 10 мг/кг/сут (соответствовала значению клинической экспозиции).

Эмбриофетальное развитие

У мышей значение NOEL в отношении эмбриофетального 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 его 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 эмбриофетальное 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 апремиласта ≥ 80 мг/кг/сут (в 4,0 раза и более выше значения клинической экспозиции). Не выявлено влияния апремиласта на длительность беременности, количество беременных самок мышей в конце

периода гестации, количество родившихся 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

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Натрия кроскармеллоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Апремиласт, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пленочная оболочка (цвет розовый):

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Тальк

Макрогол

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Апремиласт, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пленочная оболочка (цвет красный):

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Тальк

Макрогол

Краситель железа оксид красный (E172)

Апремиласт, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пленочная оболочка (цвет желтый):
Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Тальк
Макрогол
Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 4 таблетки 10 мг, 4 таблетки 20 мг, 19 таблеток 30 мг в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия.

По 1 банке по 4 таблетки 10 мг, 1 банке по 4 таблетки 20 мг и 1 банке по 19 таблеток 30 мг вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 4 таблетки 10 мг, 4 таблетки 20 мг, 5, 7, 9, 10 или 14 таблеток 30 мг в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой лакированной печатной и из пленки поливинилхлоридной.

По 1 блистеру по 4 таблетки 10 мг, 1 блистеру по 4 таблетки 20 мг и по 1 блистеру по 9 таблеток 30 мг и 1 блистеру по 10 таблеток 30 мг, или по 1 блистеру по 5 таблеток 30 мг и 2 блистера по 7 таблеток 30 мг, или по 1 блистеру по 5 таблеток 30 мг и 1 блистеру по 14 таблеток 30 мг вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Апремиласт, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 56 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 7 или 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой лакированной печатной и из пленки поливинилхлоридной.

По 8 блистеров по 7 таблеток, или по 4 блистера по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д.28. помещ. 1/2

Тел.: +7 495 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д.28. помещ. 1/2

Тел.: +7 495 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Апремиласт доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC/.