

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апремиласт.

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10 мг апремиласта.

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 30 мг апремиласта.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АПРЕМИЛАСТ-29Ф показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

Таблица 1: Схема титрования дозы

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

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

Максимальный терапевтический эффект отмечается 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

Лица пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.8. и 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести нет необходимости в коррекции дозы. Дозу апремиласта следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки 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 – пропускать (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата АПРЕМИЛАСТ-29Ф у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри вне зависимости от времени приема пищи. 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.);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Диарея, тошнота и рвота

Имеются 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

Апремиласт следует 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.

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 должна быть снижена до 30 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2. и 4.2.).

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.

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 совместное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, фенobarбитала, карбамазепина, фенитоина и препаратов Зверобоя продырявленного) с апремиластом. При одновременном повторном применении апремиласта и рифампицина AUC и C_{max} апремиласта снижаются, соответственно, на 72 % и 43 %. В условиях совместного применения апремиласта с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) клинический ответ может снижаться.

Во время клинических исследований апремиласт применяли совместно 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. Возможно совместное применение апремиласта с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол.

Не обнаружено фармакокинетического лекарственного взаимодействия между апремиластом и метотрексатом у пациентов с ПсА. Возможно совместное применение апремиласта с метотрексатом.

Не отмечено фармакокинетического лекарственного взаимодействия между апремиластом и пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норгестимат. Возможно совместное применение апремиласта с пероральными контрацептивами.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении апремиласта у беременных женщин ограничены.

Апремиласт противопоказан во время беременности.

У мышей и обезьян эффекты апремиласта заключаются в эмбриофетальных потерях, снижении веса плода и задержке оссификации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если экспозиция у животных составляла 1,3 от значения клинической экспозиции, то негативное действие не развивалось (см. раздел 5.3.).

Лактация

Апремиласт обнаруживался в молоке мышей. Неизвестно, проникает 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 доклиническому изучению фертильности представлены в разделе 5.3.

Женщины с детородным потенциалом

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

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

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

НР в виде нарушений со стороны ЖКТ возникали преимущественно в первые 2 недели приема препарата 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.

Резюме нежелательных реакций

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

Частота НР определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекция верхних дыхательных путей ^a

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 ^{* a}

Часто: мигрень*, тензионная головная боль *

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея*, тошнота*.

Часто: рвота*, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота*, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Нечасто: желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, крапивница.

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, костной 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 НР расценена как серьезная.

^a - при ПсА и псориазе данная НР относилась к частым.

- в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения сообщалось о нечасто встречающихся случаях суицидальных мыслей и поведения; из пострегистрационного опыта известно о завершенной попытке суицида. Пациент и лица, заботящиеся о пациенте, должны сообщать врачу, назначившему препарат, о любых изменениях поведения или настроения пациента и его суицидальных мыслях (см. 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 НР или снижения массы тела.

Дополнительные предосторожности при начале лечения пациентов со сниженной массой тела описаны в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

В клинических исследованиях при ПсА, псориазе или ББ безопасность 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Апремиласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в сутки) 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

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 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 сутки 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 20 мг или апремиласт 30 мг 2 раза в сутки. 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 сутки). 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

кожный 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 III 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 сутки (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 сутки (фаза приема активного препарата). Возраст пациентов варьировал от 19 до 72 лет, средний возраст составлял 40 лет. Средняя длительность ББ была 6,84 года. У всех пациентов в анамнезе имелись рецидивирующие язвы в полости рта, в том числе как минимум две язвы на момент скрининга и рандомизации: в среднем исходное количество язв в полости рта составило 4,2 и 3,9 в группах апремиласта и плацебо соответственно.

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

Показатели состояния язв в полости рта

По сравнению с плацебо на фоне приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в сутки 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 /сутки 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/сутки - 2 раза в сутки.

^a Значение $p < 0,0001$ для всех показателей апремиласта в сравнении с плацебо

^b AUC - площадь под кривой

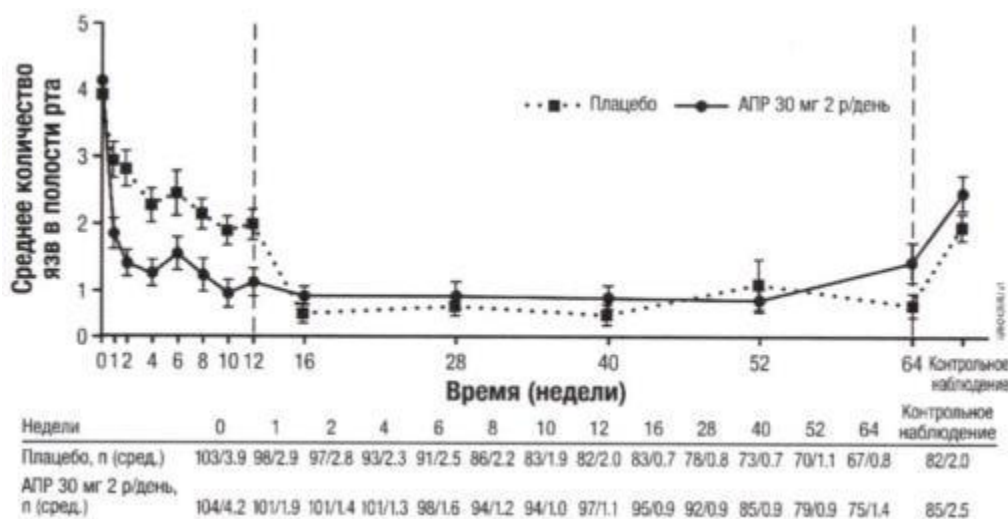
^c ВАШ - визуально-аналоговая шкала; 0 - боль отсутствует, 100 - максимально возможная боль.

^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 сутки, продолжали терапию 75 пациентов (приблизительно 72 %). По сравнению с группой приема плацебо в группе приема апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в сутки 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 сутки 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 ИТТ; DAO)



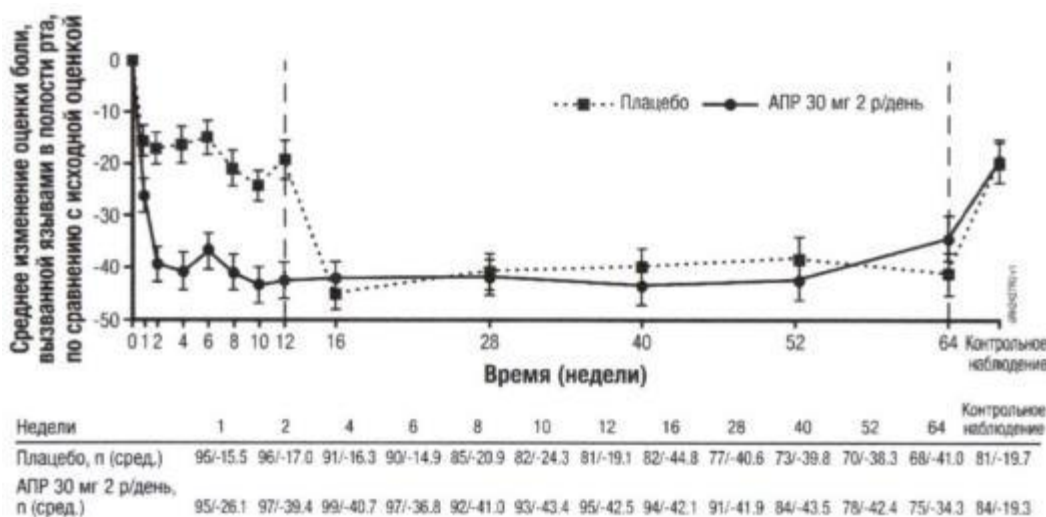
ИТТ - Intent To Treat (В соответствии с назначенной терапией); DAO - Data As Observed (Наблюдаемые данные).

АПР 30 мг 2 р/сутки - апремиласт в дозе 30 мг 2 раза в сутки.

Примечание. «Плацебо» или «АПР 30 мг 2 р/сутки» 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 сутки.

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 визуальной-аналоговой шкале в определенные моменты времени до недели 64 по сравнению с исходной оценкой (популяция ИТТ; DAO)



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

Примечание. «Плацебо» или «АПР 30 мг 2 р/сутки» 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 сутки.

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 сутки 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 сутки 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 сутки 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 сутки 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 ($t_{\max}$) максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) составляет приблизительно 2,5 ч. Фармакокинетика апремиласта линейная, с увеличением степени воздействия, пропорциональным дозе (в пределах 10-100 мг в сутки). После приема апремиласта 1 раз в сутки кумуляция минимальна, а после применения 2 раза в сутки 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 (V_d) 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 через кишечник, соответственно. В крови основной неактивный метаболит - глюкуронидный конъюгат О-деметилированного апремиласта (M12).

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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

In vitro апремиласт незначительно угнетает или не влияет ($IC_{50} > 10 \text{ мкМ}$) 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 совместном применении апремиласта с субстратами или ингибиторами этих транспортеров.

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 коррекции дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или клиренс креатинина $< 30 \text{ мл/мин}$) дозу снижают до 30 мг один раз в сутки. 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 лиц пожилого возраста (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 апремиласта в клинических исследованиях у пациентов старше 75 лет ограничены. У пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы.

Дети

Фармакокинетика апремиласта у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

- маннитол;
- целлюлоза микрокристаллическая (102);
- кроскармеллоза натрия;
- магния стеарат.

Пленочная оболочка:

Готовое пленочное покрытие Опадрай II белый 85F48105 или готовое пленочное покрытие идентичного состава:

- поливиниловый спирт;
- макрогол 3350;
- тальк;
- титана диоксид (E171).

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

- маннитол;
- целлюлоза микрокристаллическая (102);
- кроскармеллоза натрия;
- магния стеарат.

Пленочная оболочка:

Готовое пленочное покрытие Опадрай II желтый 85F220243 или готовое пленочное покрытие идентичного состава:

- поливиниловый спирт;
- титана диоксид (E171);
- макрогол 3350;
- 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

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

АПРЕМИЛАСТ-29Ф, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 56 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную винтовой крышкой из полиэтилена высокой плотности с впаянным влагопоглотителем (силикагелем) и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся.

Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «29 февраля»

192148, г. Санкт-Петербург, проспект Железнодорожный, д. 40, лит. Д, пом. 5-Н

тел. +7 (812) 703-06-84

адрес электронной почты: product@29-february.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «29 февраля»

192148, г. Санкт-Петербург, проспект Железнодорожный, д. 40, лит. Д, пом. 5-Н.

тел.: +7 (812) 703-06-84

телефон горячей линии: +7 (800)777-91-49

адрес электронной почты: product@29-february.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009538)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.02.2026 № 3612
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата АПРЕМИЛАСТ-29Ф доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC