

# Отесла — Otesla (апремиласт)

- лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов;
- лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

## Владелец регистрационного удостоверения:

AMGEN EUROPE, B.V. (Нидерланды)

## Произведено:

CELGENE INTERNATIONAL, Sarl. (Швейцария)

## Упаковано:

CELGENE INTERNATIONAL, Sarl. (Швейцария) или ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА, ОАО (Россия)

## Контакты для обращений:

Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн (США)

**Код АТХ:** L04AA32 (Apremilast)

**Активное вещество:** апремиласт (apremilast)Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

# Лекарственные формы

Таб., покр. пленочной оболочкой, набор таблеток: 10 мг 4 шт., 20 мг 8 шт., 30 мг 5 шт.; 30 мг 14 шт. рег. №: ЛП-003829 от 08.09.16 — Действующее Дата перерегистрации: 19.03.20

Таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мг: 56 шт. рег. №: ЛП-003829 от 08.09.16 — Действующее Дата перерегистрации: 19.03.20

## Форма выпуска, упаковка и состав препарата Отесла®

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** набор таблеток.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** розового цвета, ромбовидной формы, с гравировками «10» на одной стороне и «APR» на другой стороне; (4 шт. в одном блистере).

	<b>1 таб.</b>
апремиласт	10 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки:* Опадрай II розовый (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172)).

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** коричневого цвета, ромбовидной формы, с гравировками «20» на одной стороне и «APR» на другой стороне; (4 шт. в одном блистере).

	<b>1 таб.</b>
апремиласт	20 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки:* Опадрай II коричневый (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172)),

краситель железа оксид желтый (E172)).

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** бежевого цвета, ромбовидной формы, с гравировками «30» на одной стороне и «APR» на другой стороне; (5 шт. в одном блистере и 14 шт. в другом блистере).

	<b>1 таб.</b>
апремиласт	30 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки:* Опадрай II бежевый (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид черный (E172)).

14 шт. — блистеры (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

*Упаковка для начала лечения*

(4 шт.+4 шт.+5 шт.) и 14 шт. — блистеры\* (2) — упаковки-конверты картонные с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

\* один блистер содержит 4 шт. таб. 10 мг, 8 шт. таб. 20 мг и 5 шт. таб. 30 мг; другой блистер содержит 14 шт. таб. 30 мг.

**Клинико-фармакологическая группа:** Селективный иммунодепрессант, ингибитор ФДЭ4

**Фармако-терапевтическая группа:** Иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

## Фармакологическое действие

*Механизм действия*

Апремиласт 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 $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-23, ИЛ-17 и других воспалительных цитокинов. цАМФ модулирует также уровни некоторых противовоспалительных цитокинов, например, ИЛ-10. Эти про- и противовоспалительные медиаторы участвуют в патогенезе псориаза и псориатического артрита (ПсА).

### *Фармакодинамические эффекты*

В клинических исследованиях у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактный белок-1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления-1 $\beta$  (МБВ1 $\beta$ ), матриксную металлопротеиназу-3 (ММП-3) и ФНО $\alpha$ . Через 40 недель лечения апремиластом отмечено снижение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-23 и повышение концентрации ИЛ-10 в плазме крови. 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.

Апремиласт при назначении в дозах до 50 мг 2 раза/сут не удлиняет интервал QT у здоровых лиц.

В общей сложности, 1493 пациента с активным ПсА ( $\geq 3$  припухших суставов и  $\geq 3$  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/сут. Апремиласт применяли в виде монотерапии (34.8%) или в комбинации со стабильными дозами БПВП (65.2%). 76.4% пациентов ранее получали только БПВП, а 22.4% пациентов лечились ранее биологическими препаратами, среди которых у 7.8% эта терапия оказалась неэффективной. Средняя длительность ПсА была 5 лет.

Терапия апремиластом привела к существенному улучшению симптомов ПсА по сравнению с плацебо.

Эффективность лечения апремиластом не различалась у пациентов, одновременно получавших или не получавших БПВП, включая метотрексат. У пациентов, принимавших БПВП или биологические препараты до терапии апремиластом, терапевтические эффекты апремиласта были более выражены, чем у тех, кто принимал плацебо.

На фоне терапии апремиластом отмечалось существенное, статистически достоверное улучшение функциональной активности.

В общей сложности, 1257 пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести, которым планировали проведение фототерапии или системной терапии, были рандомизированы в группу плацебо или группу апремиласта (внутрь, 30 мг 2 раза/сут). Примерно треть из этих пациентов ранее не получали 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.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Апремиласт хорошо всасывается и его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет примерно 73%. Медиана времени достижения ( $T_{max}$ ) максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляет приблизительно 2.5 ч. 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  $V_d$  составляет 87 л, что свидетельствует о внесосудистом распределении.

Фармакокинетика апремиласта линейная, с увеличением степени воздействия, пропорциональным дозе (в пределах 10-100 мг/сут). После приема апремиласта 1 раз/сут кумуляция минимальна, а после применения 2 раза/сут составляет примерно 53% у здоровых людей и 68% — у пациентов с псориазом.

### *Метаболизм*

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 O-деметилованного апремиласта (M12). Т.к. 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 ( $IC_{50} > 50 \mu\text{M}$ ), однако клинически значимое взаимодействие с участием гликопротеина маловероятно.

In vitro апремиласт незначительно угнетает или не влияет ( $IC_{50} > 50 \mu\text{M}$ ) 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 значимое лекарственное взаимодействие маловероятно при совместном применении апремиласта с субстратами или ингибиторами этих транспортеров.

### *Выведение*

У здоровых людей клиренс апремиласта составляет в среднем около 10 л/ч и конечный  $T_{1/2}$  — примерно 9 ч. 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.

### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

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  $C_{\text{max}}$  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.

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 м<sup>2</sup> или КК <30 мл/мин) дозу снижают до 30 мг 1 раз/сут. У 8 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при однократном приеме апремиласта в дозе 30 мг значения AUC и C<sub>max</sub> увеличились приблизительно на 89% и 42%, соответственно.

Фармакокинетика апремиласта и его основного метаболита M12 не нарушается при печеночной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести. При печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

## Показания препарата Отесла®

- лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов;
- лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

## Режим дозирования

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от времени приема пищи. Покрываемые оболочкой таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Лечение препаратом Отесла® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита.

Рекомендуемая доза апремиласта — 30 мг 2 раза/сут, 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

<b>День 1</b>	<b>День 2</b>	<b>День 3</b>	<b>День 4</b>	<b>День 5</b>	<b>День 6 и далее</b>
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------------------

утро	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, следующую дозу необходимо принять как можно скорее. Если пропуск дозы обнаруживается непосредственно перед временем приема следующей дозы, 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. Если через 24 недели эффект не достигается, лечение необходимо пересмотреть. Рекомендуется регулярно оценивать реакцию пациента на лечение. Клинических данных о применении препарата свыше 52 недель нет.

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

Нет необходимости в изменении дозы у **пациентов пожилого возраста**.

У **пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести** нет необходимости в изменении дозы. Дозу апремиласта следует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут у **пациентов с тяжелой почечной недостаточностью** (КК менее 30 мл/мин при оценке по формуле Кокрофта-Голта). При начальном титровании рекомендуется принимать только утреннюю дозу, как указано в таблице 1, а вечернюю дозу — пропускать.

Нет необходимости в изменении дозы у **пациентов с печеночной недостаточностью**.

## Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в ходе клинических исследований III фазы были нарушения со стороны ЖКТ — диарея (15.7%) и тошнота (13.9%). В основном эти нарушения были легкой или средней степени тяжести и только 0.3% от каждой из этих НЛР были расценены как тяжелые. Эти НЛР возникали преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно разрешались в течение 4 недель. 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, ставшими причиной прекращения лечения в первые 16 недель, были диарея (1.7%) и тошнота (1.5%). Общая частота серьезных НЛР была низкой, и эти реакции не были специфичными для какой-либо системы органов.

Реакции гиперчувствительности редко регистрировали в ходе клинических исследований апремиласта.

НЛР, наблюдаемые у пациентов на фоне терапии апремиластом, классифицированы в соответствии с поражением органов и систем органов (медицинский словарь MedDRA).

Такая частота НЛР была зарегистрирована в ходе клинических исследований апремиласта при псориатическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента).

Частота НЛР определялась соответственно следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто — бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит\*.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто — реакции гиперчувствительности.

*Со стороны обмена веществ и питания:* часто — снижение аппетита\*.

*Нарушения психики:* часто — бессонница, депрессия; нечасто — суицидальные мысли и поведение<sup>#</sup>.

*Со стороны нервной системы:* часто — мигрень\*, головная боль напряжения\*, головная боль\*.

*Со стороны дыхательной системы:* часто — кашель.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто — диарея\*, тошнота\*;

часто — рвота\*, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота\*, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто — желудочно-кишечное кровотечение.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто — кожная сыпь.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто — боль в спине\*.

*Прочие:* часто — утомляемость; нечасто — снижение массы тела.

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

# 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.

## **Описание отдельных НЛР**

### *Снижение массы тела*

Массу тела пациентов регулярно оценивали в ходе клинических исследований. Среднее снижение массы тела на фоне приема апремиласта в течение 52 недель составило 1.99 кг. В целом у 14.3% пациентов, получавших апреиласт, 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 апреиласта по причине снижения массы тела как нежелательного явления.

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

## **Особые группы пациентов**

### *Пожилые пациенты*

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Безопасность апремиласта не оценивали у пациентов с ПсА или псориазом и нарушениями функции печени.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

В клинических исследованиях при ПсА и псориазе характеристики безопасности препарата не отличались у пациентов с нормальной функцией почек и с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. Безопасность апремиласта не изучали у пациентов с ПсА или псориазом и почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести.

## **Противопоказания к применению**

- повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта);
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

#### *С осторожностью:*

- у пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения;
- у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести;
- у пациентов с недостаточной массой тела.

# Применение при беременности и кормлении грудью

## *Беременность*

Данные о применении апремиласта у беременных женщин ограничены.

Апремиласт противопоказан при беременности. У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриофетальных потерях, снижении веса плода и задержке оссификации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если экспозиция у животных составляла 1.3 от значения клинической экспозиции, то негативное действие не развивалось.

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

## *Период грудного вскармливания*

Апремиласт обнаруживался в молоке мышей. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Т.к. 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 «Особые указания».

# Применение при нарушениях функции печени

Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с печеночной недостаточностью.

# Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью следует назначать препарат пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести.

## Применение у детей

Противопоказано применение в возрасте до 18 лет.

## Применение у пожилых пациентов

Нет необходимости в изменении дозы у пациентов пожилого возраста.

## Особые указания

Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или с нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать данный препарат.

### *Диарея, тошнота и рвота*

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

### *Нарушения психики*

Применение апремиласта ассоциируется с повышенным риском развития нарушений психики, таких как бессонница и депрессия. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения, включая суицид, были отмечены у пациентов как с указанием на депрессию в анамнезе, так и без него.

Риск и польза начала и продолжения терапии апремиластом следует тщательно оценивать 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 дозу препарата Отесла® следует снизить до 30 мг 1 раз/сут.

#### *Пациенты с недостаточной массой тела*

У пациентов с недостаточной массой тела в начале курса терапии необходимо регулярно контролировать массу тела в процессе лечения. В случае необъяснимого или клинически значимого снижения массы тела необходимо провести тщательное медицинское обследование пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

#### *Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

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

### **Результаты доклинического изучения безопасности**

Результаты доклинического изучения фармакологии безопасности и токсичности при повторных введениях апремиласта не выявили специфических рисков для человека. Препарат не обладает иммунотоксичностью, фототоксичностью или раздражающим влиянием на

кожу.

### *Фертильность и раннее эмбриональное развитие*

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

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

### *Эмбрио-фетальное развитие*

Значение NOEL в отношении эмбрио-фетального развития было 10 мг/кг/сут (в 1.3 раза выше значения клинической экспозиции). У обезьян апреиласт 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  $\geq 80$  мг/кг/сут (в 4 раза и более выше значения клинической экспозиции). Не выявлено влияния апреиласта на длительность беременности, количество беременных мышей в конце периода гестации, количество родивших мышей или на развитие детенышей-сосунков после 7-го постнатального дня.

Все нежелательные эффекты в отношении постнатального развития отмечались в течение первой недели и не проявлялись в последующие периоды. Половое созревание, поведение, спаривание, фертильность и

параметры матки не нарушались. Значение NOEL для самок мышей и генерации F1 было 10 мг/кг/сут (в 1.3 раза выше значения клинической экспозиции).

### *Исследования канцерогенности*

Апремиласт не проявлял признаков канцерогенности при изучении у мышей и крыс.

### *Исследования генотоксичности*

Апремиласт не генотоксичен. Апремиласт не вызывал мутаций по результатам теста Эймса или хромосомных 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.

## **Передозировка**

Апремиласт изучали у здоровых добровольцев в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза/сут) в течение 4.5 дней без признаков дозолимитирующей токсичности.

*Лечение:* при передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НЛР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение.

## **Лекарственное взаимодействие**

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, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина и препаратов Зверобоя продырявленного) с апремиластом. При одновременном повторном применении апремиласта и рифампицина AUC и C<sub>max</sub> 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 ГКС, 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.

## **Условия хранения препарата Отесла®**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

## **Срок годности препарата Отесла®**

Срок годности — 2 года. Не применять после истечения срока годности.

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.