

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «27» __ 07 __ 2020 г.
№ N030649

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Абаджио®

Международное непатентованное название

Терифлуномид

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Терифлуномид.
Код АТХ L04AA31

Показания к применению

- лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим
рассеянным склерозом

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью)
- беременные женщины или женщины с детородным потенциалом, не использующие надежные средства контрацепции, на протяжении лечения терифлуномидом и после этого до тех пор, пока концентрация в плазме

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

крови выше 0,02 мг/л; необходимо исключить беременность до начала лечения

- кормящие женщины
- пациенты с тяжелыми иммунодефицитными заболеваниями, например, синдромом приобретённого иммунодефицита (СПИД)
- пациенты со значительным нарушением функции костного мозга или выраженной анемией, лейкопенией, нейтропенией или тромбоцитопенией
- пациенты с тяжелой активной инфекцией до выздоровления
- пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, находящиеся на диализе, ввиду недостаточного клинического опыта относятся к данной группе пациентов
- пациенты с тяжелой гипопропротеинемией, например, при нефротическом синдроме
- пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью галактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции
- детский возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Мониторинг

До лечения

Перед началом лечения терифлуномидом следует учесть:

- Артериальное давление
- Аланинаминотрансферазу/ сывороточную глутамат-пируват-трансаминазу (АЛТ/СГПТ)
- Общий анализ крови, включая определение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Во время лечения

Во время лечения терифлуномидом следует контролировать:

- Артериальное давление
 - измерять периодически
- Аланинаминотрансферазу/ сывороточную глутамат-пируват-трансаминазу (АЛТ/СГПТ)
 - ферменты печени следует оценивать каждые две недели в течение первых 6 месяцев лечения и каждые 8 недель после этого или при проявлении клинических признаков и симптомов, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, усталость, анорексия или желтуха и/или темная моча. При повышении верхнего предела нормы АЛТ (СГПТ) в 2-3 раза, мониторинг должен проводиться еженедельно.
- Следует выполнять общий анализ крови на основании клинических признаков и симптомов (например, инфекций) во время лечения.

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Ускоренная процедура выведения

Терифлуномид медленно выводится из плазмы. Без ускоренной процедуры выведения это занимает в среднем 8 месяцев, чтобы достигнуть концентрации в плазме крови менее 0,02 мг/л, хотя из-за индивидуальных колебаний в клиренсе вещества, это может занять до 2 лет.

Ускоренную процедуру выведения можно использовать в любое время после прекращения приема терифлуномида.

Влияние на печень

Увеличение ферментов печени наблюдались у пациентов, получавших терифлуномид. Эти увеличения имели место быть, главным образом, в течение первых 6 месяцев лечения.

Лечение терифлуномидом следует прекратить, если есть подозрение на повреждение печени; рассмотреть вопрос о прекращении лечения терифлуномидом, если подтверждено повышение активности печеночных ферментов (более чем в 3 раза верхняя граница норма (ВГН)).

Пациенты с уже существующим заболеванием печени и/или потребляющие значительное количество алкоголя могут подвергаться повышенному риску развития повышения ферментов печени при приеме терифлуномида и должны тщательно контролироваться на наличие признаков заболевания печени.

Гипопротеинемия

Так как терифлуномид обладает высокой степенью связывания с белком и связывание зависит от концентрации альбумина, то ожидается, что несвязанные концентрации терифлуномида в плазме будут увеличены у пациентов с гипопротеинемией, например, при нефротическом синдроме. Терифлуномид не следует применять у пациентов с тяжелой гипопротеинемией.

Артериальное давление

Повышение артериального давления может произойти во время лечения терифлуномидом. Артериальное давление должно проверяться до начала лечения терифлуномидом и периодически после лечения. Повышение артериального давления следует надлежащим образом контролировать до и во время лечения терифлуномидом.

Инфекции

Начало лечения терифлуномидом должно быть отложено до выздоровления у пациентов с тяжелой активной инфекцией.

При плацебо-контролируемых исследованиях не наблюдалось увеличения серьезных инфекций при применении терифлуномида. Однако, исходя из иммуномодулирующего эффекта Абаджио[®], если у пациента развивается серьезная инфекция, следует рассмотреть возможность приостановки

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

лечения Абаджио[®], а преимущества и риски следует пересмотреть до возобновления лечения. Благодаря пролонгированному периоду полувыведения, может быть рассмотрено ускоренное выведение холестираминол или активированным углем.

Пациенты, получавшие Абаджио[®], должны быть проинструктированы о том, как сообщить о симптомах инфекции врачу. Пациентам при активной острой или хронической инфекции не следует начинать лечение Абаджио[®], пока инфекция не будет разрешена.

Безопасность применения Абаджио[®] для пациентов с латентной туберкулезной инфекцией неизвестна, так как скрининг туберкулеза не проводился систематически в клинических исследованиях. Для пациентов с положительным результатом теста на скрининг туберкулеза, назначается стандартное лечение согласно медицинской практике до начала терапии Абаджио[®].

Респираторные реакции

Зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) при применении терифлуномида в постмаркетинговый период.

Сообщалось, что в период лечения лефлуномидом, исходным веществом терифлуномида, наблюдалось появление ИЗЛ и прогрессирование уже существующего ИЗЛ. При лечении лефлуномидом риск повышался у пациентов с ИЗЛ в анамнезе.

ИЗЛ может остро проявляться несколько раз во время лечения с разнообразными клиническими проявлениями.

ИЗЛ может иметь летальный исход. Симптомы нового возникновения или прогрессирования уже, существующего ИЗЛ, такие как стойкий кашель и диспноэ, могут стать причиной прекращения лечения и, при необходимости, причиной проведения дополнительных исследований. При необходимости прекращения приема препарата следует рассмотреть возможность процедуры ускоренного выведения.

Гематологические эффекты

Наблюдалось среднее снижение менее, чем на 15% от исходного уровня затрагиваемых лейкоцитов в крови. В качестве меры предосторожности, последний общий анализ крови, включающий дифференцированный подсчет лейкоцитов и тромбоцитов, должен быть сделан до начала лечения Абаджио[®], а также общее количество лейкоцитов в крови должно оцениваться во время лечения Абаджио[®], как показатель клинических признаков и симптомов (например, инфекций).

У пациентов с ранее существовавшей анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушением функции костного мозга или тех, у кого есть риск угнетения костного мозга, риск развития

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

гематологических нарушений повышается. Если такие эффекты проявляются, следует рассмотреть процедуру ускоренного выведения (см. выше) для снижения уровня терифлуномида в плазме.

В случаях тяжелых гематологических реакций, включая панцитопению, прием Абаджио® и любое сопутствующее миелосупрессивное лечение должно быть прекращено и должна быть рассмотрена процедура ускоренного выведения терифлуномида.

Кожные реакции

Случаи развития тяжелых кожных реакций были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

У пациентов, получавших лефлуномид, исходное вещество терифлуномида, были выявлены очень редкие случаи лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

В случае язвенного стоматита, лечение терифлуномидом следует прекратить. Если наблюдаются реакции со стороны кожи и/или слизистой оболочки, которые вызывают подозрение на тяжелые генерализованные серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз-синдром Лайелла), лечение терифлуномидом и любое другое, возможно, связанное с этим, лечение должно быть прекращено, и незамедлительно должна быть начата процедура ускоренного выведения. В таких случаях пациентам не следует повторно подвергаться лечению терифлуномидом.

Сообщалось об обнаруженном впервые псориазе (включая пустулезный псориаз) и ухудшении состояния имеющегося псориаза при применении терифлуномида. Отмена лечения и начало процедуры ускоренной элиминации может рассматриваться с учетом тяжести заболевания пациента и анамнеза.

Периферическая нейропатия

Сообщалось о случаях периферической нейропатии у пациентов, получавших Абаджио®. У большинства пациентов наблюдалось улучшение после прекращения приема Абаджио®. Однако, конечный результат имел широкую вариабельность, то есть у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у некоторых пациентов были стойкие симптомы. Если у пациента, принимающего Абаджио®, развивается подтвержденная периферическая нейропатия, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема Абаджио® и проведения процедуры ускоренного выведения.

Вакцинация

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Два клинических исследования показали, что вакцинация против инактивированного неоантигена (первая вакцинация) или сенсibilизирующего антигена (повторное воздействие) была безопасной и эффективной во время лечения Абаджио®. Использование живых аттенуированных вакцин может нести риск инфекций, поэтому их следует избегать.

Иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия

Поскольку лефлуномид является исходным веществом терифлуномида, совместный приём терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется.

Совместное применение с противоопухолевой или иммуносупрессивной терапией, используемой для лечения рассеянного склероза, не оценивалось. Исследования по безопасности, в которых терифлуномид вводился одновременно с бета интерфероном или с глатирамера ацетатом сроком до одного года, не выявили каких-либо конкретных угроз по безопасности, но чаще наблюдалась более высокая частота побочных эффектов по сравнению с монотерапией терифлуномидом. Долгосрочная безопасность этих комбинаций при лечении рассеянного склероза не установлена.

Переход с или на лечение Абаджио®.

На основании клинических данных, касающихся сопутствующего применения терифлуномида с бета интерфероном или с глатирамера ацетатом, не требуется периода ожидания для начала приема терифлуномида после интерферона бета или глатирамера ацетата или для начала лечения интерфероном бета или глатирамера ацетатом после терифлуномида.

Из-за долгого периода полувыведения натализумаба, сопутствующее воздействие и, следовательно, сопутствующие иммунные эффекты могут возникнуть в течение 2-3 месяцев после прекращения применения натализумаба, если прием Абаджио® был начат сразу. Поэтому пациентам необходимо соблюдать осторожность при переходе с натализумаба на Абаджио®.

Исходя из периода полувыведения финголимода необходим 6-недельный интервал без терапии для выведения из кровообращения и от 1 до 2 месяцев для возвращения лимфоцитов в нормальный диапазон значений после прекращения приема финголимода. Начало приема Абаджио® в этот промежуток времени приведет к одновременному воздействию финголимода. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, поэтому следует проявлять осторожность.

У пациентов с рассеянным склерозом среднее значение $t_{1/2z}$ составило примерно 19 дней после повторных доз в 14 мг. Если было принято

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

решение прекратить лечение Абаджио® в течение 5 периодов полувыведения (примерно 3,5 месяца, хотя может быть больше у некоторых пациентов), включение других методов лечения приведет к сопутствующему воздействию Абаджио®. Это может привести к аддитивному влиянию на иммунную систему, поэтому следует проявлять осторожность.

Лактоза

Так как таблетки Абаджио® содержат лактозу, то пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать это лекарственное средство.

Воздействие на определение уровней ионизированного кальция

Во время лечения лефлуномидом и/или терифлуномидом (активный метаболит лефлуномида) в зависимости от типа применяемого анализатора ионизированного кальция (например, анализатор газов крови) измерение уровней ионизированного кальция может показывать ложные пониженные значения.

Поэтому достоверность наблюдаемых сниженных уровней ионизированного кальция должна подвергаться сомнению у пациентов, принимающих лефлуномид или терифлуномид. В случае получения сомнительных результатов измерений рекомендуется определить общую концентрацию кальция в сыворотке, скорректированную на общее количество альбумина.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармакокинетическое воздействие других веществ на терифлуномид

Первичным путем биотрансформации для терифлуномида является гидролиз, причем окисление является второстепенным путем.

Мощный цитохром P450 (CYP) и индукторы транспортера

Совместный прием повторных доз (600 мг один раз в сутки в течение 22 дней) рифампицина (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A индуктора), а также индуктора эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина [Р-гп] и белка резистентности рака молочной железы [БРРМЖ] с терифлуномидом (70 мг разовая доза) привели приблизительно к 40% снижению воздействия терифлуномида. Рифампицин и другие известные мощные CYP и индукторы транспортера, такие как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и зверобой следует применять с осторожностью во время лечения терифлуномидом.

Холестирамин или активированный уголь.

Не рекомендован одновременный прием терифлуномида и холестирамина или активированного угля, поскольку это ведет к быстрому и

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

существенному снижению концентрации терифлуномида в плазме, за исключением случаев, когда необходимо ускоренное выведение. Механизмом ускоренного выведения, вероятно, является прерывание печеночно-кишечных циклов и/или желудочно-кишечный диализ терифлуномида.

Фармакокинетическое воздействие терифлуномида на другие вещества.

Воздействие терифлуномида на субстрат CYP2C8: репаглинид.

Было отмечено увеличение среднего значения C_{\max} и AUC для репаглинида (1,7- и 2,4-кратное, соответственно) после приема многократных доз терифлуномида, что позволяет предположить, что терифлуномид действует как ингибитор CYP2C8 *in vivo*. Поэтому лекарственные средства, метаболизируемые CYP2C8, такие как репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, следует применять с осторожностью при приеме терифлуномида.

Воздействие терифлуномида на оральные контрацептивы: 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела.

После приема многократных доз терифлуномида было отмечено увеличение среднего значения этинилэстрадиола C_{\max} и AUC₀₋₂₄ (1,58- и 1,54-кратное, соответственно) и C_{\max} и AUC₀₋₂₄ левоноргестрела (1,33- и 1,41-кратное, соответственно). При том, что такое воздействие терифлуномида не должно оказать неблагоприятного воздействия на эффективность оральных контрацептивов, следует учитывать это при выборе типа или коррекции дозы оральных контрацептивов, используемых в сочетании с терифлуномидом.

Воздействие терифлуномида на субстрат CYP1A2: кофеин.

Повторные дозы терифлуномида снизили среднее значение C_{\max} и AUC для кофеина (субстрат CYP1A2) на 18% и 55%, соответственно, что позволяет предположить, что терифлуномид в меньшей степени индуцирует CYP1A2 *in vivo*. Поэтому лекарственные препараты, метаболизирующиеся под действием CYP1A2 (такие, как дулоксетин, алосетрон, теofilлин и тизанидин) во время лечения с применением терифлуномида, следует использовать с осторожностью, поскольку это может привести к снижению эффективности этих препаратов.

Воздействие терифлуномида на варфарин.

Повторные дозы терифлуномида не оказали влияния на фармакокинетику S-варфарина, что показывает, что терифлуномид не является ингибитором или индуктором CYP2C9. Тем не менее, было отмечено уменьшение на 25% пика международного нормализованного отношения (МНО) при одновременном приеме терифлуномида и варфарина, по сравнению с приемом только варфарина. Поэтому при одновременном приеме

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

варфарина и терифлуномида рекомендуется тщательный последующий и текущий контроль МНО.

Влияние терифлуномида на субстраты переносчиков органических анионов 3 (ПОАЗ):

Было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и АUC цефаклора (1,43- и 1,54-кратное, соответственно) после приема повторных доз терифлуномида, что позволяет предположить, что терифлуномид является ингибитором CYP2C8 *in vivo*. Поэтому следует проявлять осторожность, если терифлуномид назначается совместно с субстратами ПОАЗ, такими как цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

Влияние терифлуномида на БРРМЖ и/или органические анионы, транспортирующие полипептиды В1 и В3 (ПОАР1В1/В3) субстраты.

Было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и АUC розувастатина (2,65- и 2,51-кратное, соответственно) после приема повторных доз терифлуномида. Однако не наблюдалось явного влияния данного увеличения воздействия розувастатина в плазме на активность НМГ-СоА редуктазы. Для розувастатина уменьшение дозы на 50% рекомендуется для совместного приема с терифлуномидом. Прием других субстанций БРРМЖ (например, метотрексат, топотекан, сульфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейства ПОАР, особенно ингибиторов НМГ-СоА редуктазы (например, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) одновременно с терифлуномидом следует назначать с осторожностью. У пациентов необходимо проводить тщательный мониторинг на признаки и симптомы избыточного воздействия лекарственных средств и при необходимости уменьшать дозу.

Специальные предупреждения

Фертильность, беременность и лактация

Применение у мужчин

Риск эмбриофетальной токсичности у мужчин в результате терапии терифлуномидом считается низким.

Беременность

Данные о применении терифлуномида беременными женщинами ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Терифлуномид может вызвать серьезные врожденные пороки развития плода при приеме во время беременности. Терифлуномид противопоказан во время беременности.

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Женщинам с детородным потенциалом необходимо использовать эффективные средства контрацепции в период лечения, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мг/л. Во время этого периода женщинам необходимо обсудить все планы по прекращению или изменению метода контрацепции с лечащим врачом.

Пациенткам в случае задержки менструации или любой другой причины подозрения на беременность необходимо срочно информировать об этом врача и сделать тест на беременность, а в случае положительного результата врач должен обсудить с пациенткой все риски, связанные с беременностью. Возможно, что быстрое снижение уровня терифлуномида в крови при помощи процедуры ускоренного выведения при первой задержке менструации может снизить риск для плода.

Женщинам, получающим терифлуномид и планирующим беременность, рекомендуется прекратить лечение терифлуномидом и воспользоваться процедурой ускоренного выведения для более быстрого достижения концентрации ниже 0,02 мг/л (смотрите ниже).

Если процедура ускоренного выведения не используется, уровни терифлуномида в плазме могут превышать 0,02 мг/л (обычно период составляет 8 месяцев), однако у некоторых пациенток он может составить до 2 лет для достижения концентрации в плазме ниже 0,02 мг/л. Поэтому до начала попыток забеременеть женщине следует измерить уровень терифлуномида в плазме. Если концентрация терифлуномида в плазме составляет менее 0,02 мг/л, следует снова измерить концентрацию в плазме по истечении как минимум 14 дней. Если обе концентрации в плазме составляют менее 0,02 мг/л, как правило, риска для плода не ожидается.

Для дальнейшей информации по исследованию образца свяжитесь с держателем регистрационного удостоверения или местным представителем.

Процедура ускоренного выведения.

После прекращения лечения терифлуномидом:

- холестирамин в дозе 8 г принимать 3 раза в день на протяжении 11 дней, или, в случае плохой переносимости этой дозы, можно принимать дозу 4 г холестирамина 3 раза в день;
- альтернативно можно принимать по 50 г порошкообразного активированного угля каждые 12 часов на протяжении 11 дней.

Однако, после процедур ускоренного выведения, требуется верификация путем проведения 2 отдельных тестов по истечении, как минимум, 14 дней и период ожидания в течение полутора месяцев между первым достижением концентрации в плазме ниже 0,02 мг/л и оплодотворением.

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

И холестирамин, и порошкообразный активированный уголь могут повлиять на абсорбцию эстрогенов и прогестеронов, и, таким образом, невозможно гарантировать надежную контрацепцию при помощи оральных контрацептивов во время процедуры ускоренного выведения холестирамином или порошкообразным активированным углем. Рекомендуется использование альтернативных методов контрацепции.

Кормление грудью

Исследования на животных продемонстрировали выделение терифлуномида с грудным молоком. Поэтому, кормящим женщинам противопоказано лечение терифлуномидом.

Фертильность

Результаты исследований на животных не продемонстрировали какого-либо воздействия на фертильность. Несмотря на отсутствие данных на людях, воздействие на мужскую и женскую фертильность маловероятно.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами Абаджи® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться механизмами.

При возникновении неблагоприятных реакций, например, головокружения, о которых сообщалось при приеме исходного соединения терифлуномида – лефлуномида, способность пациента концентрировать внимание и реагировать должным образом может ухудшаться. В таких случаях, пациентам следует воздержаться от вождения автотранспорта или управления различными механизмами.

Рекомендации по применению

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза терифлуномида составляет 14 мг один раз в день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Абаджи® следует применять с осторожностью пациентам в возрасте 65 лет и старше из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности отсутствует необходимость в корректировке дозы. Терифлуномид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой, умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности, не находящихся на диализе, отсутствует необходимость в корректировке дозы.

Пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности, находящиеся на диализе, не наблюдались. Терифлуноמיד противопоказан для данной группы.

Дети

Безопасность и эффективность применения терифлуномида у детей в возрасте от 10 до менее 18 лет еще не были установлены. Нет данных о соответствующем применении терифлуномида у детей в возрасте от рождения до 10 лет при лечении рассеянного склероза. Данные не доступны.

Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки следует проглатывать целиком с небольшим количеством воды. Абаджио® можно принимать с едой или без.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки.

Симптомы

Информации по передозировке или интоксикации терифлуноמידом у человека нет. Терифлуноמיד в дозе 70 мг ежедневно принимался здоровыми субъектами в течение 14 дней. Побочные реакции соответствовали профилю безопасности терифлуномида при приеме пациентами с рассеянным склерозом.

Лечение

В случае соответствующей передозировки или токсичности для ускоренного выведения рекомендуется прием холестирамина или активированного угля. Рекомендованной процедурой является прием холестирамина в дозе 8 г три раза в день в течение 11 дней. В случае плохой переносимости этой дозы можно снизить дозу холестирамина до 4 г три раза в день в течение 11 дней. Альтернативно, при отсутствии холестирамина, можно принимать по 50 г активированного угля два раза в день на протяжении 11 дней. Более того, по причинам переносимости, нет необходимости принимать холестирамин или активированный уголь в течение нескольких дней подряд.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто ($\geq 1/10$)

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- головная боль
- диарея, тошнота
- повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)
- алопеция

Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

- грипп, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, синусит, фарингит, ларингит
- инфекции мочеполовых путей, цистит
- вирусный гастроэнтерит
- герпес ротовой полости
- инфекции пародонта
- микоз стоп
- нейтропения, анемия
- аллергические реакции легкой степени
- тревожное состояние
- парестезия
- пояснично-крестцовый радикулит
- синдром запястного канала
- учащенное сердцебиение
- гипертензия
- боль в верхней части живота, рвота
- зубная боль
- увеличение уровня гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), увеличение уровня аспаратаминотрансферазы
- сыпь, акне
- мышечно-скелетные боли, миалгия, артралгия
- поллакиурия
- меноррагия
- боль
- астения
- уменьшение веса
- уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов, увеличение креатинфосфокиназы в крови

Нечасто ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)

- тромбоцитопения легкой степени (уровень тромбоцитов < 100 г/л)
- гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия
- поражение ногтей
- псориаз (включая пустулезный псориаз)
- посттравматическая боль

Неизвестно

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- тяжелые инфекции, включая сепсис
- реакции гиперчувствительности (немедленные или замедленные), включая анафилаксию и ангионевротический отек
- интерстициальное заболевание легких
- панкреатит
- стоматит
- острый гепатит
- дислипидемия
- тяжелые кожные реакции.

Краткое описание профиля безопасности

Терифлуномид является основным метаболитом лефлуномида. Профиль безопасности лефлуномида у пациентов, страдающих ревматоидным артритом или псориатическим артритом, может быть уместным при назначении терифлуномида у пациентов с РС.

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, принимающих терифлуномид, были: головная боль, диарея, повышение АЛТ, тошнота и алопеция. В целом, головная боль, диарея, тошнота и алопеция были от слабой до умеренной, кратковременные и нередко приводили к прекращению лечения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Алопеция.

Алопеция была описана как истончение волос, снижение плотности волосяного покрова, потеря волос, связанная или не связанная с изменениями в текстуре волос. Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение всего скальпа (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, со спонтанным разрешением у пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг.

Побочные реакции со стороны печени.

В группе пациентов, получавших терифлуномид, небольшое увеличение активности трансаминазы (АЛТ ниже или в пределах утроенной верхней границы нормы (ВГН)) наблюдалось чаще по сравнению с группой, принимающей плацебо. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше утроенной ВГН и выше, был сопоставим во всех группах. Эти повышения уровня трансаминаз происходили в основном в течение первых 6 месяцев лечения и были обратимыми после прекращения лечения. Время восстановления варьировалось от нескольких месяцев до нескольких лет.

Влияние на артериальное давление.

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

В группе пациентов, получавших терифлуномид было установлено следующее:

- систолическое артериальное давление было >140 мм рт. ст. у пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг в день, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо;
- систолическое артериальное давление было >160 мм рт. ст. у пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг в день, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо;
- диастолическое давление крови было >90 мм рт. ст. у пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг в день, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо.

Инфекции.

В группе пациентов, получавших терифлуномид 14 мг увеличения количества случаев серьезных инфекций не наблюдалось. Серьезные оппортунистические инфекции отмечены в 0,2 % случаев в каждой группе. Сообщалось о серьезных инфекциях, включая сепсис, иногда со смертельным исходом в постмаркетинговый период.

Гематологические эффекты.

Среднее снижение, влияющее на количество лейкоцитов (< 15 % от исходного уровня, в основном уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов) наблюдалось на фоне применения Абаджи[®], хотя большее снижение наблюдалось у некоторых пациентов. Уменьшение в среднем количестве от исходного уровня происходило в течение первых 6 недель, затем на фоне продолжающегося лечения число лейкоцитов стабилизировалось на достигнутом сниженном уровне (менее 15 % уменьшения от исходного уровня). Влияние на количество эритроцитов (< 2 %) и тромбоцитов (< 10 %) было менее выраженным.

Периферическая нейропатия.

Среди пациентов, принимающих терифлуномид, случаи периферической нейропатии, включая и полинейропатию, и мононейропатию (например, синдром запястного канала) выявлялись чаще, чем среди пациентов, принимающих плацебо. Случаи периферической полинейропатии, подтвержденной исследованиями нервной проводимости, были отмечены у пациентов в группе терифлуномида 14 мг в сравнении с группой плацебо. Выздоровление после прекращения лечения было зафиксировано у 4-х из этих пациентов.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы).

В клинических исследованиях на фоне приема терифлуномида не зафиксировано повышения риска возникновения злокачественных

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

опухолей. Риск возникновения злокачественных опухолей, а именно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при применении некоторых других лекарственных средств, влияющих на иммунную систему (классовый эффект).

Тяжелые кожные реакции.

О случаях тяжелых кожных реакций сообщалось в пострегистрационный период терифлуномида.

Астения

Частота развития астении составляла 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % в группах плацебо, 7 мг терифлуномида и 14 мг терифлуномида соответственно.

Псориаз

Частота развития псориаза составляла 0.3%, 0.3% и 0.4% в группах плацебо, 7 мг терифлуномида и 14 мг терифлуномида соответственно.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - терифлуномид 14 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 76.0 мг, крахмал кукурузный – 38.0 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 3.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10.5 мг, натрия крахмал гликолят (тип А) – 7.5 мг, магния стеарат – 0.5 мг

состав пленочной оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), тальк, макрогол, индигокармина алюминиевый лак (Е132)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки пятиугольной формы, покрытые пленочной оболочкой бледно-голубого цвета, с маркировкой дозировки в виде цифры «14» с одной стороны и с выгравированным логотипом компании, с другой стороны.

Форма выпуска и упаковка

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги Алю/Алю.

По 2 контурные упаковки, запечатанные в картонный «кошелек», помещают в защитную упаковку типа «рукав».

По 1 упаковке типа «рукав» вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Санофи Винтроп Индустрия

56 рут де Шуази-о-Бак, 60205, Компьень, Франция

телефон: +33 3 44 40 45 73

факс: +33 3 44 40 45 73

e-mail: info.fr@sanofi.com

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи-авентис групп

54, Рю Ля Бюети, 75008 Париж, Франция

Тел.: +33 (0) 1 53 77 40 00

Факс: +33 (0) 1 53 77 40 00

e-mail: info.fr@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев, 187Б

Тел.: +7 (727) 244 50 96

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Факс: +7 (727) 258 25 96

e-mail: info.KZ@emailph4.aventis.com;

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N030649

Дата решения: 27.07.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе