

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « ___ » _____ 201 __ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Абаджио®

▼ Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к медицинским работникам с просьбой сообщать о любых побочных действиях, возникающих при приеме препарата.

Торговое название

Абаджио®

Международное непатентованное название

Терифлуномид

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг

Состав

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, крахмал натрия 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

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.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Иммунодепрессанты. Иммунодепрессанты селективные. Терифлуноמיד. Код АТХ L04AA31

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) после повторного перорального приема терифлуномида составляет от 1 до 4 часов; биодоступность препарата является высокой (около 100%). Пища не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику терифлуномида.

На основании средних прогнозируемых фармакокинетических показателей, вычисленных по результатам популяционного фармакокинетического анализа (PopPK), равновесная концентрация достигается медленно – 95% достигается приблизительно в течение 100 дней (3,5 месяцев), рассчитанное значение AUC составляет примерно 34.

Распределение

Терифлуноמיד активно связывается с белками плазмы (> 99%), вероятно, с альбумином и, по большей части, распределяется в плазме. Объем распределения после однократного внутривенного введения препарата низкий (11 л).

Биотрансформация

Терифлуноמיד умеренно метаболизируется и является единственным компонентом, определяемым в плазме. Первичным путем биотрансформации терифлуномида является гидролиз, менее значимый путь представлен окислением. Вторичным путем является окисление, N-ацетилирование и сульфатная конъюгация.

Выведение

Терифлуноמיד выделяется в желудочно-кишечный тракт преимущественно с желчью в неизменном виде лекарственного препарата и, наиболее вероятно, путем непосредственной секреции. Терифлуноמיד является субстратом эффлюксного транспортера BCRP, который может попадать в непосредственную секрецию. Через 21 день 60,1% введенной дозы выводится с калом (37,5%) и мочой (22,6%). После процедуры быстрого выведения с использованием холестирамина выводятся еще 23,1% терифлуномида (преимущественно с калом). По результатам индивидуального прогноза фармакокинетических показателей с использованием PopPK, период полувыведения $t_{1/2z}$ составляет примерно 19 дней после повторного приема препарата в дозе 14 мг. После однократного внутривенного введения общий клиренс терифлуномида составляет 30,5 мл/ч.

Процедура ускоренного выведения

Холестирамин и активированный уголь.

Выведение терифлуномида из кровообращения можно ускорить, применив холестирамин или активированный уголь, которые, вероятно, блокируют процессы реабсорбции на уровне кишечника.

Концентрации терифлуномида, определенные во время 11-дневной процедуры ускорения выведения терифлуномида с приемом 8 г холестирамина три раза в сутки, 4 г холестирамина три раза в сутки или 50 г активированного угля два раза в сутки после прекращения лечения терифлуномидом, продемонстрировали эффективность этих режимов для ускорения выведения терифлуномида, обеспечивавшую уменьшение концентрации терифлуномида в плазме более чем на 98%; при этом холестирамин действовал быстрее, чем активированный уголь. После прекращения лечения терифлуномидом и приема холестирамина 8 г три раза в сутки, концентрация терифлуномида в плазме снизилась на 52% в конце 1 дня, 91% в конце 3 дня, 99,2% в конце 7 дня, и 99,9% в конце 11 дня. Выбор одной из этих трех процедур выведения препарата определяется переносимостью пациента. В случае плохой переносимости холестирамина 8 г три раза в сутки, можно назначить холестирамин в дозе 4 г три раза в сутки. В качестве альтернативы может также использоваться активированный уголь (11 дней, не обязательно подряд, если нет необходимости в быстром снижении концентрации терифлуномида в плазме крови).

Линейность/нелинейность

Системное воздействие после перорального приема терифлуномида в дозах от 7 до 14 мг возрастает пропорционально дозе.

Нарушения функции печени

Легкое и умеренное нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику терифлуномида. Таким образом, коррекция дозы для пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не предусмотрена. Однако, терифлуномид противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Нарушения функции почек

Тяжелое нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику терифлуномида. Таким образом, коррекция дозы для пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек не предусмотрена.

Фармакодинамика

Механизм действия

Терифлуномид - иммуномодулирующий лекарственный препарат с противовоспалительными свойствами, селективно и обратимо ингибирующий митохондриальный фермент дигидрооротатдигидрогеназу (ДГО-ДГ), который изначально необходим для синтеза пиримидина. Таким образом, терифлуномид блокирует пролиферацию делящихся клеток, для которых необходим синтез пиримидина. Точный механизм действия

терифлуномида при рассеянном склерозе до конца не изучен, но может быть обусловлен уменьшением количества циркулирующих лимфоцитов.

Фармакодинамические эффекты. Иммунная система.

Влияние на количество иммунных клеток в крови: прием терифлуномида в дозе 14 мг один раз в день в среднем приводил к незначительному снижению количества лимфоцитов, менее чем на $0,3 \times 10^9/\text{л}$, что было отмечено в течение первых 3-х месяцев лечения. Достигнутые уровни сохранялись до окончания лечения.

Возможность удлинения интервала QT.

Терифлуномид при средних равновесных концентрациях не продемонстрировал потенциала к удлинению интервала QTcF.

Воздействие на канальцевые функции почек.

Было отмечено снижение концентраций мочевой кислоты в сыворотке в диапазоне от 20 до 30% у пациентов, принимавших терифлуномид. Среднее снижение содержания фосфора в сыворотке крови составило около 10% в группе терифлуномида. Предполагается, что такие эффекты связаны с увеличением канальцевой экскреции и не связаны с изменениями в клубочковых функциях.

Показания к применению

- лечение взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с рассеянным склерозом.

Рекомендуемая доза препарата Абаджио® составляет 14 мг один раз в день.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Нарушения функции почек

Для пациентов с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, корректировки дозы не требуется.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, находящиеся на диализе, не исследовались. Терифлуномид является противопоказанным в данной группе пациентов.

Нарушения функции печени

Для пациентов с легким и средним нарушением функции печени корректировки дозы не требуется. Терифлуномид является противопоказанным пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность применения Абаджио® у детей в возрасте от 10 до 18 лет не установлены. Нет данных по применению терифлуномида у детей в возрасте от рождения до 10 лет при лечении рассеянного склероза.

Способ применения

Таблетки, покрытые оболочкой, предназначены для перорального применения. Таблетки следует проглатывать целиком с небольшим количеством воды. Абаджио® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Побочные действия

Частота побочных эффектов определена в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), очень редко $< 1/10,000$)

Очень часто

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

Часто

- 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 аспартатаминотрансферазы
- сыпь, угревая сыпь
- мышечно-скелетные боли, миалгия, артралгия
- поллакиурия
- меннорагия
- боль

- уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов, увеличение креатинфосфокиназы в крови
- уменьшение веса

Нечасто

- тромбоцитопения легкой степени (уровень тромбоцитов <100 г/л)
- гиперестезия, невралгия, периферическая нейропатия, полинейропатия, мононейропатия (синдром запястного канала)
- посттравматическая боль

Неизвестно

- тяжелые инфекции, включая сепсис, иногда с летальным исходом
- реакции гиперчувствительности (немедленные или замедленные), включая анафилаксию и ангионевротический отек
- интерстициальное заболевание легких
- панкреатит
- острый гепатит
- стоматит
- тяжелые кожные реакции
- астения
- лимфопролиферативные заболевания

Сообщение о подозреваемых неблагоприятных реакциях

Регистрация подозреваемых побочных реакций после получения разрешения на реализацию лекарственного средства является важной. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Работники здравоохранения и пациенты должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях при помощи национальной системы отчетности.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью)
- беременные женщины или женщины детородного возраста, не использующие надежные средства контрацепции в течение лечения терифлуномидом и после этого до тех пор, пока концентрация в плазме крови выше 0,02 мг/л; беременность должна быть исключена до начала лечения
- период кормления грудью
- пациенты с тяжелыми иммунодефицитными состояниями, например, СПИД
- пациенты со значительным нарушением функции костного мозга или выраженной анемией, лейкопенией, нейтропенией или тромбоцитопенией
- пациенты с тяжелой инфекцией до излечения
- пациенты с тяжелым нарушением функции почек, находящиеся на диализе, ввиду недостаточного клинического опыта

- пациенты с тяжелой гипопропротеинемией, например при нефротическом синдроме
- пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью галактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие других веществ с терифлуномидом

Первичный путь биотрансформации для терифлуномида представляет собой гидролиз, причем окисление является второстепенным.

Мощный цитохром P450 и индукторы транспортера: одновременное применение повторных доз (600 мг один раз в день в течение 22 дней) рифампицина (индуктора изофермента CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), а также индуктора белков-переносчиков, Р-гликопротеина [Р-гп] и белка резистентности к раку молочной железы [БРРМЖ] с терифлуномидом (70 мг однократная доза) привели приблизительно к 40% снижению воздействия терифлуномида. Рифампицин и другие известные индукторы цитохрома P450 и индукторы транспортера, такие как карбамазепин, фенобарбитал, 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 существенному уменьшению 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.

Фармакокинетические взаимодействия терифлуномида с другими веществами.

Воздействие терифлуномида на изофермент CYP2C8: репаглинид

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

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

После приема повторных доз терифлуномида было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и AUC₀₋₂₄ для этинилэстрадиола (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 взаимодействие

терифлуномида не должно оказать неблагоприятного воздействия на эффективность оральных контрацептивов, следует учитывать тип или дозу оральных контрацептивов, используемых в сочетании с терифлуномидом.

Воздействие терифлуномида на изофермент CYP1A2: кофеин

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

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% пикового международного нормализованного отношения (МНО) при одновременном введении терифлуномида и варфарина, по сравнению с введением только варфарина. Поэтому при одновременном введении 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 AUC цефаклора (1,43- и 1,54-кратное, соответственно) повторных доз терифлуномида, что позволяет предположить, что терифлуномид является ингибитором ПОАЗ *in vivo*. Поэтому следует проявлять осторожность при совместном назначении терифлуномида и субстратов ПОАЗ, таких как цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат и зидовудин.

Влияние терифлуномида на BCRP и/или органические анионы, транспортирующие субстраты полипептидов B1 и B3 (OATP1B1/B3) субстраты.

Было отмечено увеличение среднего значения C_{max} и AUC розувастатина (2,65- и 2,51-кратное, соответственно) при повторных дозах терифлуномида. Однако не наблюдалось явного влияния данного увеличения экспозиции розувастатина в плазме на активность HMG-CoA редуктазы.

Рекомендуется уменьшение дозы розувастатина на 50% при совместном приеме с терифлуномидом. Другие препараты BCRP (например, метотрексат, топотекан, сульфазалин, даунорубицин, доксорубицин) и семейства OATP, особенно ингибиторы HMG-CoA редуктазы (например, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) одновременно с терифлуномидом следует

назначать с осторожностью. Состояние пациентов должно тщательно мониторироваться на признаки и симптомы избыточного воздействия лекарственных средств. При необходимости доза должна быть уменьшена.

Особые указания

Мониторинг

До лечения

До начала лечения терифлуномидом следует провести следующие исследования:

- измерение артериального давления
- активность Аланинаминотрансферазы (АЛТ/СГПТ)
- общий анализ крови, включая определение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Во время лечения

Во время лечения терифлуномидом следует контролировать следующие параметры:

- артериальное давление
- активность Аланинаминотрансферазы (АЛТ/СГПТ)
- в случае появления новых симптомов и признаков (например, инфекция) во время лечения необходимо выполнить общий анализ крови, включая определение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Процедура ускоренного выведения

Терифлуномид медленно выводится из плазмы. Без ускоренной процедуры выведения концентрации в плазме достигают значений ниже 0,02 мг/л в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных различий в процессе выведения лекарственных веществ это может занять до 2 лет.

Выведение препарата можно ускорить посредством одной из описанных выше процедур. Ускоренную процедуру вывода можно использовать в любое время после прекращения приема терифлуномида

Влияние на печень

Увеличение ферментов печени наблюдалось у пациентов, получавших терифлуномид. Это увеличение имело место главным образом в течение первых 6 месяцев лечения. Активность печеночных ферментов необходимо оценивать до начала лечения терифлуномидом, затем каждые две недели в течение первых 6 месяцев лечения и каждые 8 недель после этого или при соответствующих клинических признаках и симптомах, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, усталость, анорексия, желтуха и/или темная моча. При увеличении АЛТ (СГПТ) в 2 - 3 раза между верхней границы нормы, контроль должен осуществляться еженедельно.

Лечение терифлуномидом следует прекратить, если есть подозрение на поражение печени; необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения терифлуномидом, если повышение активности печеночных ферментов (более чем в 3 раза ВГН) подтверждено. Пациенты с заболеваниями печени в анамнезе могут иметь повышенный риск

нарушения функции печени при приеме терифлуномида. В данной группе пациентов симптомы поражения печени должны тщательно мониторироваться.

Лекарственный препарат следует назначать с осторожностью больным, употребляющим значительное количество алкоголя.

Поскольку терифлуномид в высокой степени связан с белком, и, поскольку связывание зависит от концентрации альбумина, то ожидается, что несвязанная концентрация терифлуномида в плазме может повышаться у пациентов с гипопроотеинемией, например, при нефротическом синдроме.

Терифлуномид не должен назначаться пациентам с тяжелой гипопроотеинемией.

Артериальное давление

Повышение артериального давления может произойти во время лечения терифлуномидом. Артериальное давление должно быть измерено до начала лечения терифлуномидом и периодически после этого. Повышение артериального давления должно регулироваться надлежащим образом до и во время лечения терифлуномидом.

Инфекции

Начало лечения терифлуномидом должно быть отложено у пациентов с тяжелой активной инфекцией до полного выздоровления. Не наблюдалось увеличения возникновения серьезных инфекций при использовании терифлуномида. Однако, основываясь на иммуномодулирующем эффекте Абаджио®, если у пациента развивается серьезная инфекция, следует рассмотреть вопрос о приостановке лечения, а преимущества и риски следует заново оценить до повторного начала терапии. Из-за длительного периода полувыведения можно рассмотреть возможность ускоренной элиминации с холестирамином или активированным углем.

Пациенты, получавшие лечение Абаджио®, должны быть проинструктированы о том, как сообщать симптомы инфекции врачу. Пациенты с активными острыми или хроническими инфекциями не должны начинать лечение с помощью Абаджио® до тех пор, пока инфекция (-и) не разрешится.

Безопасность применения Абаджио® у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией неизвестна, так как скрининг туберкулеза не проводился систематически. Для пациентов с положительным результатом теста на скрининг туберкулеза назначается стандартное лечение до начала терапии Абаджио®.

Респираторные реакции

Были 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. Риск повышен у пациентов, имевших в анамнезе ИЗЛ при лечении лефлуномидом.

ИЗЛ может возникнуть остро в любое время в период лечения с разнообразными клиническими проявлениями, может привести к фатальному исходу. Новые симптомы или прогрессирование уже существующих легочных симптомов, таких как стойкий кашель и диспноэ, могут явиться причиной прекращения лечения лефлуномидом и, при необходимости, причиной проведения дополнительных исследований. При необходимости прекращения приема препарата необходимо рассмотреть процедуру ускоренной элиминации.

Гематологические эффекты

Наблюдалось среднее уменьшение уровня лейкоцитов в крови менее чем на 15% от исходного в процессе лечения. В качестве меры предосторожности, необходимо сделать общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов в крови до начала лечения препаратов Абаджио®. Необходимо оценить общий анализ крови в ходе лечения, при этом должны приниматься во внимание клинические признаки и симптомы (например, инфекции).

У пациентов с имеющейся анемией, лейкопенией и /или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или подвергающихся риску угнетения костного мозга, риск развития гематологических расстройств увеличивается. Если такие эффекты возникают, следует рассмотреть процедуру ускоренной элиминации для снижения уровня терифлуномида в плазме крови.

В случаях тяжелых гематологических реакций, включая панцитопению, лечение препаратом Абаджио® и любое сопутствующее миелосупрессивное лечение должно быть прекращено и рассмотрена ускоренная процедура выведения терифлуномида из плазмы крови.

Реакции кожи

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

У пациентов, получавших лефлуномид (исходное вещество), были зарегистрированы очень редкие случаи реакций с Эозинофилией и системными симптомами.

В случае язвенного стоматита лечение терифлуномидом должно быть прекращено. Если наблюдаются реакции со стороны кожи и /или слизистой оболочки, которые вызывают подозрения на тяжелые генерализованные серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, или токсический эпидермальный некролиз - синдром Лайелла), лечение терифлуномидом и любые другие, возможно, связанные с лечением препараты должны быть отменены, и незамедлительно должна быть начата ускоренная процедура выведения. В таких случаях пациентам не следует повторно подвергаться лечению терифлуномиом в дальнейшем.

Периферическая нейропатия

О случаях периферической нейропатии сообщалось у пациентов, получавших Абаджио®. Состояние пациентов в большинстве случаев

восстанавливалось после прекращения приема Абаджио®. Однако наблюдалась большая вариабельность в конечных результатах, то есть у некоторых пациентов нейропатия разрешалась, а у некоторых пациентов были постоянные симптомы. Если у пациентов, принимающих Абаджио®, подтверждается периферическая нейропатия, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема Абаджио® и проведение процедуры ускоренной элиминации.

Вакцинация

Прививки инактивированным неоантигеном (первая вакцинация) или сенсibiliзирующими антигенами (повторная экспозиция) были безопасными и эффективными при лечении Абаджио®. Применение живых аттенуированных вакцин может нести в себе риск инфекции, поэтому их следует избегать.

Иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия

Поскольку лефлуномид является исходным компонентом терифлуномида, совместный прием терифлуномида с лефлуномидом не рекомендуется.

Совместное применение с противоопухолевыми препаратами или иммунодепрессантами, используемыми для лечения РС не было исследовано.

Исследование безопасности применения терифлуномида одновременно с бета интерфероном или глатирамера ацетатом сроком до одного года не выявило каких-либо конкретных данных по безопасности применения, однако наблюдалось большее количество побочных реакций по сравнению с монотерапией терифлуномидом. Долгосрочная безопасность этих комбинаций при лечении рассеянного склероза не установлена.

Переключение с или на Абаджио

На основании данных, полученных при совместном использовании терифлуномида с бета интерфероном или глатирамера ацетатом, сделан вывод о том, что не требуется периода ожидания при переходе на терифлуномид после бета интерферона или глатирамера ацетата или при переходе на бета интерферон или глатирамера ацетат после терифлуномида.

Из-за длительного периода полувыведения натализумаба, сопутствующее воздействие, и, следовательно, сопутствующие иммунные эффекты могут произойти в срок до 2-3 месяцев после прекращения приема натализумаба, если Абаджио® сразу же начали принимать. Поэтому необходима осторожность при переводе пациентов с приема натализумаба на Абаджио®.

Учитывая период полувыведения финголимода, после окончания его приема и перед переходом на Абаджио® необходим 6-недельный интервал для выхода из циркуляции и от 1 до 2 месяцев для восстановления нормального уровня лимфоцитов. В случае начала приема Абаджио® в этот промежуток времени может произойти одновременное воздействие финголимода и Абаджио®. Это может привести к аддитивному

воздействию на иммунную систему, и поэтому следует проявлять осторожность.

У больных рассеянным склерозом средний период полувыведения $t_{1/2z}$ составляет примерно 19 дней после повторного приема препарата в дозе 14 мг. В случае принятия решения остановить лечение препаратом Абаджио®, переход на другие препараты в период, равный 5 периодам полувыведения $t_{1/2z}$ (примерно 3,5 месяца, хотя может быть больше у некоторых больных) может привести к сопутствующему влиянию Абаджио® и возможному аддитивному влиянию на иммунную систему.

Лактоза

Таблетки Абаджио® содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать это лекарственное средство.

Помехи при определении уровня 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 уровня ионизированного кальция может показывать ложные пониженные значения. Поэтому достоверность наблюдаемого понижения уровня ионизированного кальция должна подвергаться сомнению, если пациенты проходят лечение лефлуномидом или терифлуномидом. В случае получения сомнительных результатов измерений рекомендуется определить суммарную концентрацию кальция в сыворотке в пересчете на альбумин.

Фертильность, беременность и лактация

Применение у мужчин

Риск эмбриофетальной токсичности со стороны мужчин в результате терапии терифлуномидом считается низким.

Беременность

Данные о применении терифлуномида беременными женщинами ограничены. В связи с тем, что терифлуномид может вызвать серьезные пороки развития плода при приеме во время беременности, он противопоказан во время беременности.

Женщинам детородного возраста 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. В этот период женщинам необходимо обсудить вопрос прекращения или смены контрацепции с лечащим врачом.

В случае какой-либо задержки начала менструации или любой другой причины, указывающей на беременность необходимо срочно проинформировать врача и выполнить тест на беременность, 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.

Если процедура ускоренного выведения не используется, уровень терифлуномида в плазме может 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, риск для плода отсутствует.

Процедура ускоренного выведения

После прекращения лечения терифлуномидом:

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

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

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.

Период грудного вскармливания

Кормящим женщинам не рекомендуется лечение терифлуномидом.

Фертильность

Несмотря на отсутствие данных, полученных на людях, воздействие на мужскую и женскую фертильность маловероятно.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Абаджио® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или пользоваться механизмами.

При возникновении нежелательных реакций, например головокружения, о которых сообщалось при приеме исходного соединения терифлуномида -

лефлуномида, способность пациента концентрировать внимание и реагировать должным образом может ухудшиться. В таких случаях пациентам следует воздержаться от вождения автотранспорта или управления различными механизмами.

Передозировка

Симптомы

Информации по передозировке или интоксикации терифлуномидом отсутствует. Терифлуномид в дозе 70 мг ежедневно принимался здоровыми участниками исследования в течение 14 дней. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали профилю безопасности терифлуномида при приеме пациентами с рассеянным склерозом.

Лечение

В случае существенной передозировки или появления симптомов токсичности для ускоренного выведения рекомендуется холестирамин или активированный уголь. 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. Кроме того, если требуется по причинам переносимости, введение холестирамина или активированного угля не обязательно должно происходить в течение последовательных дней.

Форма выпуска и упаковка

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.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 56 route de Choisy au Bas, 60205, Compiègne, France

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
Санофи-Авентис Групп, Франция

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

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com