

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “01” ____ 06____
№ N015405 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Абаджио®

▼ Осы дәрілік зат қосымша мониторинг жүргізілетін топқа жатады. Бұл оның қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау саласының қызметкерлерінен препаратты қабылдаған кезде байқалған кез келген жағымсыз әсерлер туралы мәлімдеп отыруды өтінеміз.

Саудалық атауы
Абаджио®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Терифлуномид

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 14 мг

Құрамы
Бір таблетканың құрамында
белсенді зат: 14 мг терифлуномид,
қосымша заттар: лактоза моногидраты – 76.0 мг, жүгері крахмалы – 38.0 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 3.5 мг, микрокристалды целлюлоза – 10.5 мг, натрий гликолят крахмалы (А типі) – 7.5 мг, магний стеараты – 0.5 мг.
үлбірлі қабықтың құрамы: гипромеллоза, титанның қостотығы (Е 171), тальк, макрогол, индигокармин алюминий лагы (Е132)

Сипаттамасы
Бозғылт-көгілдір түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бес бұрыш түріндегі, бір жақ бетінде «14» саны түрінде дозасының таңбасы және басқа жақ бетінде компанияның өрнектелген логотипі бар таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар.
Иммунодепрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Терифлуномид.
АТХ коды L04AA31

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Терифлуномидті көп реттік пероральді түрде қабылдаудан кейін қан плазмасында ең жоғары концентрацияға жетудің орташа уақыты (T_{max}) 1-ден 4 сағатқа дейінді құрайды; препараттың биожетімділігі жоғары (100%-ға жуық) болып табылады. Тамақ терифлуномидтің фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан маңызды әсерін тигізбейді.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау (PopPK) нәтижелері бойынша есептелген орташа болжамды фармакокинетикалық көрсеткіштерді негізге алсақ, тепе-тең концентрацияға баяу жетеді – ал 95% тепе-тең концентрацияға шамамен 100 күн (3,5 ай) ішінде жетеді, есептелген AUC мәні шамамен 34 құрайды.

Таралуы

Терифлуномид плазма ақуыздарымен (> 99%), сірә, альбуминмен белсенді түрде байланысады және, көбірек бөлігі плазмаға таралады. Препаратты вена ішіне бір реттік енгізуден кейінгі таралу көлемі төмен (11 л).

Биотрансформациясы

Терифлуномид орташа метаболизденеді және плазмадан табылған жалғыз компонент болып табылады. Терифлуномид биотрансформациясының алғашқы жолы гидролиз, азырақ маңызды жолы тотығу болып табылады. Екінші қайтара болатын жолы тотығу, N-ацетилдену және сульфатты конъюгация болып табылады.

Шығарылуы

Терифлуномидтің асқазан-ішек жолында көбіне өтпен бірге дәрілік препараттың өзгермеген түрінде және тікелей секрециялану жолымен бөлініп шығуы өте-мөте ықтимал. Терифлуномид BCRP эффлюкстік тасымалдаушының субстраты болып табылады, ол тікелей секрецияға түсуі мүмкін. Енгізілген дозаның 60,1%-ы 21 күннен кейін нәжіспен (37,5%) және несеппен (22,6%) шығарылады. Холестираминді пайдаланып тез шығару процедурасынан кейін терифлуномидтің тағы да 21,1%-ы (көбіне нәжіспен) шығарылады. PopPK пайдаланып, фармакокинетикалық көрсеткіштерге жекелей болжам жасау нәтижесі бойынша, препаратты 14 мг дозада қайталап қабылдаудан кейін жартылай шығарылу кезеңі $t_{1/2z}$ шамамен 19 күнді құрайды. Вена ішіне бір реттік енгізуден кейін терифлуномидтің жалпы клиренсі сағатына 30,5 мл құрайды.

Жеделдетіп шығару процедурасы

Холестирамин және белсендірілген көмір.

Терифлуномидтің қан айналымынан шығарылуын холестирамин немесе белсендірілген көмірді қолданып жеделдетуге болады, олар ішек деңгейінде кері сіңуі үдерісін бөгеуі ықтимал.

Терифлуномидпен емдеуді тоқтатқаннан кейін тәулігіне үш рет 8 г холестираминді, тәулігіне үш рет 4 г холестираминді немесе тәулігіне екі рет 50 г белсендірілген көмірді қабылдай отырып, терифлуномидтің шығарылуын жеделдетудің 11 күндік процедурасы кезінде анықталған терифлуномидтің концентрациялары терифлуномидтің шығарылуын жеделдету үшін, плазмадағы терифлуномидтің концентрациясын 98%-дан астамға азаюын қамтамасыз ететін, осы режимнің тиімділігін көрсетті; мұндайда холестирамин белсендірілген көмірге қарағанда тезірек әсер берді. Терифлуномидпен емдеуді және тәулігіне үш рет 8 г холестирамин қабылдауды тоқтатқаннан кейін плазмадағы терифлуномидтің концентрациясы 1-ші күннің соңында 52%-ға, 3-ші күннің соңында 91%-ға, 7-күннің соңында 99,2%-ға және 11-ші күннің соңында 99,9%-ға төмендеді. Препараттың шығарылуын жеделдетудің осы үш процедурасының біреуін таңдау оның пациентке жағымдылығымен анықталады. Тәулігіне үш рет 8 г холестираминнің жағымдылығы нашар болған жағдайда холестираминді 4 г дозада тәулігіне үш рет тағайындауға болады. Балама ретінде белсендірілген көмір де пайдаланылуы мүмкін (11 күн, егер қан плазмасындағы терифлуномид концентрациясын тез төмендету қажеттілігі болмаса, мұны қатарынан күн сайын қолдану міндетті емес).

Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі

Терифлуномидті 7-ден 14 мг-ге дейінгі дозаларда пероральді қабылдаудан кейін жүйелік әсері дозаға пропорционалды түрде артады.

Бауыр функциясының бұзылулары

Бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылуы терифлуномидтің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Сондықтан бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттер үшін дозаны түзету алдын ала қарастырылмаған. Алайда, терифлуномидті бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Бүйрек функциясының бұзылулары

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы терифлуномидтің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Сондықтан бүйректің жеңіл, орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттер үшін дозаны түзету алдын ала қарастырылмаған.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Терифлуномид – қабынуға қарсы қасиеттері бар, о бастан пиримидин синтезі үшін қажет дигидрооротатдигидрогеназаның (ДГО-ДГ) митохондриялық ферментін селективті және қайтымды түрде тежейтін иммуномодуляциялаушы дәрілік препарат. Сондықтан терифлуномид пиримидин синтезін қажет ететін стимуляцияланған лимфоциттердің пролиферациясын бөгейді. Жайылған склерозда терифлуномидтің әсер етуінің дәл механизмі ақырына дейін зерттелген жоқ, бірақ айналымдағы лимфоциттер мөлшерінің азаюымен іске асырылуы мүмкін.

Фармакодинамикалық әсерлері. Иммундық жүйесі.

Қандағы иммундық жасушалар санына ықпалы: плацебо-бақыланатын зерттеулер барысында терифлуномидті 14 мг дозада күніне бір рет қабылдау лимфоциттер мөлшерінің орта есеппен $0,3 \times 10^9/\text{л}$ -ден азға елеусіз төмендеуіне әкелді, бұл емделудің алғашқы 3 айы ішінде білінді. Қол жеткізілген деңгейлері емнің соңына дейін сақталды.

QT аралығын ұзарту мүмкіндігі.

Терифлуномид орташа тепе-тең концентрацияларда QTcF аралығының ұзару потенциалын көрсеткен жоқ.

Бүйректің өзекшелік функциясына әсер етуі.

Терифлуномид қабылдап жүрген пациенттерде, сарысудағы несеп қышқылының 20-дан 30%-ға дейінгі ауқымда өте айқын төмендегені байқалды. Қан сарысуындағы фосфор мөлшерінің орташа төмендеуі терифлуномид тобында 10%-ға жуықты құрады. Мұндай әсерлер өзекшелік экскрецияның артуымен байланысты және шумақтық функциялардағы өзгерулермен байланысты емес деп болжам жасалады.

Қолданылуы

- қайталанатын-ремиссиялы жайылған склерозы бар ересек пациенттерді емдеуде

Қолдану тәсілі және дозалары

Емдеуді жайылған склерозы бар пациенттерді емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен бастаған және жүргізген жөн.

Абаджио® препаратының ұсынылатын дозасы күніне бір рет 14 мг құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Абаджио® препаратын 65 жастағы және одан үлкен пациенттерге, қауіпсіздігі мен тиімділігі жөнінде деректер жеткіліксіз болғандықтан, сақтықпен қолданған жөн.

Бүйрек функциясының бұзылулары

Диализде жүрмеген, бүйрек функциясының жеңіл, орташа немесе ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

Диализде жүрген, бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер зерттелген жоқ. Терифлуномидті пациенттердің осы тобында қолдануға болмайды.

Бауыр функциясының бұзылулары

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес. Терифлуномидті бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Балалар

Абаджио® препаратын 10-нан 18 жасқа дейінгі балаларға қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ. Туғаннан бастап 10 жасқа дейінгі балаларда жайылған склерозды емдеу үшін терифлуномидті қолдану жөнінде деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Қабықпен қапталған таблеткалар пероральді түрде қолдануға арналған. Таблетканы аздаған сумен ішіп, тұтастай жұтқан жөн. Абаджио® препаратын тамақ ішу кезінде немесе онсыз қабылдай беруге болады.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз әсерлердің жиілігі келесі жіктеуге сәйкес белгіленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), өте сирек ($< 1/10,000$)

Өте жиі

- бас ауыру
- диарея, жүректің айнуы
- алопеция
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің жоғарылауы

Жиі

- тұмау, жоғары тыныс жолдарының инфекциялары, бронхит, синусит, фарингит, ларингит
- несеп-жыныс жолдарының инфекциялары, цистит
- вирустық гастроэнтерит
- ауыз қуысының герпесі
- пародонт инфекциясы
- табан микозы
- нейтропения, анемия
- жеңіл дәрежедегі аллергиялық реакциялар
- үрейлену жағдайы
- парестезия
- бел-құйымшақ радикулиті
- білезік өзегінің синдромы
- жүрек қағуының жиілеуі
- гипертензия
- іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, құсу
- тістің ауыруы
- гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ) деңгейінің артуы, аспаратаминотрансфераза деңгейінің артуы
- бөртпе, безеу бөртпе
- бұлшықет-қаңқа ауыруы, миалгия, артралгия
- поллакиурия
- меноррагия
- ауыру
- нейтрофилдер санының азаюы, лейкоциттер санының азаюы, қандағы креатинфосфокиназаның артуы
- салмақтың азаюы

Жиі емес

- жеңіл дәрежедегі тромбоцитопения (тромбоциттер деңгейі < 100 г/л)

- гиперестезия, невралгия, шеткері нейропатия, полинейропатия, мононейропатия (білезік өзегінің синдромы)
- жарақаттан кейінгі ауыру

Белгісіз

- ауыр инфекциялар, кейде өліммен аяқталатын сепсисі қоса
- аса жоғары сезімталдық реакциялары (дереу немесе баяу), анафилаксияны және ангионевроздық ісінуді қоса
- өкпенің интерстициальді ауруы
- панкреатит
- стоматит
- терінің ауыр реакциялары
- астения
- лимфопролиферациялық аурулар

Күмәнді жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдеме

Дәрілік заттарды сатуға рұқсат алғаннан кейін күмәнді жағымсыз реакцияларды тіркеу маңызды болып табылады. Бұл дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына мониторинг жасауды жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау қызметкерлері және пациенттер кез келген күмәнді жағымсыз реакцияларды ұлттық есеп беру жүйесі арқылы мәлімдеп отыруы тиіс.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер (Чайлд-Пью бойынша С класы)
- жүкті әйелдер немесе терифлуномидпен емделу барысында және одан кейін қан плазмасындағы концентрациясы 0,02 мг/л-ден жоғары болғанша, контрацепцияның сенімді құралдарын пайдаланбайтын әйелдер; емдеуді бастағанға дейін жүктіліктің бар-жоқтығы анықталуы тиіс
- емшек емізу кезеңі
- иммун тапшылығының ауыр жағдайлары бар, мысалы, ЖИТС бар пациенттер
- сүйек кемігінің функциясы едәуір бұзылған немесе айқын анемиясы, лейкопениясы, нейтропениясы немесе тромбоцитопениясы бар пациенттер
- емделгенге дейін ауыр инфекциясы бар пациенттер
- диализде жүрген, бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде, клиникалық тәжірибе жеткіліксіз болғандықтан
- ауыр гипопропротеинемиясы бар пациенттер, мысалы, нефроздық синдромда
- лактаза тапшылығы, галактоза жақпаушылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттер
- 18 жасқа дейінгі балалар

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа заттардың терифлуномидпен фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі

Терифлуномид үшін биотрансформацияның негізгі жолы гидролиз, сонымен қатар қосымша тотығу болып табылады

Күшті Р450 цитохромы және тасымалдаушы индукторлары: терифлуномидпен (бір реттік дозасы 70 мг) бір мезгілде рифампицинді (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A изоферментінің индукторы), сондай-ақ ақуыз тасымалдаушылардың индукторын, Р-гликопротеинді [Р-гп] және сүт безінің обырына резистентті ақуызды [СБОРА] қайталанған дозаларын (22 күн бойы күніне бір рет 600 мг) бір мезгілде қолдану терифлуномидтің әсер етуінің шамамен 40%-ға төмендеуіне әкелді. Терифлуномидпен емдеу кезінде рифампицин және басқа да белгілі Р450 цитохромының белгілі индукторлары және тасымалдаушылардың карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин және шайқурай сияқты басқа да белгілі индукторларын сақтықпен қолданған жөн.

Холестирамин немесе белсендірілген көмір

Терифлуномидті және холестираминді немесе белсендірілген көмірді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды, өйткені бұл, жеделдетіп шығару қажет болған жағдайлардан басқасында, плазмада терифлуномид концентрациясының тез және елеулі азаюына әкеледі. Жеделдетіп шығару механизмі терифлуномидтің бауыр-ішек айналымының үзілуі және/немесе асқазан-ішектік диализі болуы ықтимал.

Терифлуномидтің басқа заттармен фармакокинетикалық өзара әрекеттесулері.

Терифлуномидтің CYP2C8 изоферментіне әсері: репаглинид

Терифлуномидті көп реттік қабылдаудан кейін репаглинидтің C_{max} және AUC орташа мәндерінің (сәйкесінше, 1,7- және 2,4 есе) артқаны білінді, ол терифлуномидтің CYP2C8 тежегіші ретінде *in vivo* әсер етеді деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Сондықтан терифлуномидті тағайындау аясында CYP2C8 изоферментімен метаболизденетін репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон немесе розиглитазон сияқты дәрілік заттарды сақтықпен қолданған жөн.

Терифлуномидтің ішуге арналған контрацептивтерге әсер етуі: 0,03 мг этинилэстрадиол және 0,15 мг левоноргестрел

Терифлуномидтің қайталанатын дозаларын қабылдағаннан кейін этинилэстрадиолдың C_{max} және AUC₀₋₂₄ орташа мәндерінің (сәйкесінше, 1,58- және 1,54 есе) және левоноргестрелдің C_{max} және AUC₀₋₂₄ (сәйкесінше, 1,33- және 1,41 есе) артқаны білінді. Бұған қоса, терифлуномидтің мұндай өзара әрекеттесуі ішу арқылы қабылданатын контрацептивтердің тиімділігіне жағымсыз әсерін тигізбеуі тиіс, терифлуномидпен біріктіріп пайдаланылатын ішу арқылы қабылданатын контрацептивтердің түрін немесе дозасын ескерген жөн.

Терифлуномидтің CYP1A2 изоферментіне әсер етуі: кофеин

Терифлуномидтің қайталанған дозалары кофеиннің (CYP1A2 изоферменті) C_{max} және AUC орташа мәнін, сәйкесінше, 18%-ға және 55%-ға төмендетті,

бұл терифлуномид аз дәрежеде СYP1A2-ні *in vivo* индукциялайды деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Сондықтан СYP1A2 изоферментінің әсер етуімен метаболизденетін дәрілік препараттарды (дулоксетин, алосетрон, теofilлин және тизанидин сияқты) терифлуномидті қолданып емдеу кезінде сақтықпен пайдаланған жөн, өйткені бұл осы өнімдердің тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Терифлуномидтің варфаринге әсер етуі.

Терифлуномидтің қайталанған дозалары S-варфариннің фармакокинетикасына ықпалын тигізген жоқ, бұл СYP2C9 тежегіші немесе индукторы болып табылмайтындығын көрсетеді. Дегенмен, терифлуномид пен варфаринді бір мезгілде енгізгенде, тек варфаринді ғана енгізумен салыстырғанда, ең жоғары шектегі халықаралық қалыптасқан қатынас (ХҚҚ) мәнінің 25%-ға азайғаны білінді. Сондықтан варфарин мен терифлуномидті бір мезгілде енгізген кезде ХҚҚ кейіннен және күнделікті мұқият бақылау ұсынылады.

Терифлуномидтің тасымалдайтын органикалық 3 аниондарының (OAT3) субстраттарына ықпалы.

Терифлуномидтің қайталанған дозаларында цефаклордың C_{max} және АUC орташа мәндерінің (сәйкесінше, 1,43- және 1,54 есе) артқаны білінді, бұл терифлуномид *in vivo* OAT3 тежегіші болып табылады деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Сондықтан терифлуномидті және цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат және зидовудин сияқты OAT3 субстраттарын бірге тағайындағанда сақтық танытқан жөн.

Терифлуномидтің BCRP және/немесе B1 және B3 полипептидтердің субстраттарын тасымалдайтын органикалық аниондарға (OATP1B1/B3) ықпалы

Терифлуномидтің қайталанған дозаларында розувастатиннің C_{max} және АUC орташа мәндерінің (сәйкесінше, 2,65- және 2,51 есе) артқаны білінді. Алайда розувастатин экспозициясының осы артуының HMG-CoA редуктаза белсенділігіне айқын ықпалы байқалған жоқ.

Терифлуномидпен бірге қабылдағанда розувастатиннің дозасын 50%-ға азайту ұсынылады. BCRP басқа препараттарын (мысалы, метотрексат, топотекан, сульфазалин, даунорубицин, доксорубицин) және OATP тектес, әсіресе HMG-CoA редуктаза тежегіштерін (мысалы, симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин) терифлуномидпен бір мезгілде сақтықпен тағайындаған жөн. Пациенттердің жай-күйіне дәрілік заттардың шамадан тыс әсер етуінің белгілері мен симптомдарына мұқият мониторинг жасалуы тиіс. Қажет болған кезде доза азайтылуы тиіс.

Айрықша нұсқаулар

Мониторинг

Емдеуге дейін

Терифлуномидпен емдеуге дейін келесі зерттеулерді жүргізген жөн:

- артериялық қысымды өлшеу
- Аланинаминотрансфераза (АЛТ/СГПТ) белсенділігі
- қандағы лейкоциттер және тромбоциттер санын анықтауды қоса, қанға жалпы талдау жүргізу

Емдеу кезінде

Терифлуномидпен емдеу кезінде келесі параметрлерді бақылаған жөн:

- артериялық қысым
- Аланинаминотрансфераза (АЛТ/СГПТ) белсенділігі
- емдеу кезінде жаңа симптомдар және белгілер (мысалы, инфекция) пайда болған жағдайда қандағы лейкоциттер және тромбоциттер санын анықтауды қоса, қанға жалпы талдау жүргізу қажет.

Жеделдетіп шығару процедурасы

Терифлуномид плазмадан баяу шығарылады. Жеделдетіп шығару процедурасынсыз плазмадағы концентрациялар орта есеппен 8 ай ішінде 0,02 мг/л-ден төмен мәнге жетеді, дәрілік заттардың шығарылу үдерісінде жекелей айырмашылықтар болса да, бұған 2 жыл кетуі мүмкін.

Препараттың шығарылуын жоғарыда сипатталған процедуралардың бірі арқылы жылдамдатуға болады. Жеделдетіп шығару процедурасын терифлуномидті қабылдауды тоқтатқаннан кейін кез келген уақытта пайдалануға болады

Бауырға ықпалы

Терифлуномид қабылдаған пациенттерде бауыр ферменттерінің артуы байқалады. Бұлай жоғарылау, негізінде, алғашқы 6 ай емдеу ішінде орын алды. Бауыр ферменттерінің белсенділігін терифлуномидмен емдеуді бастағанға дейін, содан кейін алғашқы 6 ай ішінде әрбір екі апта сайын және содан кейін әрбір 8 апта сайын немесе түсініксіз жүректің айнуы, құсу, іштің ауыруы, шаршау, анорексия, сарғаю және/немесе несептің қараюы сияқты тиісті клиникалық белгілерде және симптомдар кезінде бақылау қажет. АЛТ (СГПТ) қалыптың жоғары шегі арасында 2 - 3 есе артқан кезде бақылау апта сайын жүзеге асырылуы тиіс.

Терифлуномидпен емдеуді, егер бауырдың зақымдануына күдік бар болса, тоқтатқан жөн; егер бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы (ҚЖШ-ден 3 еседен көбірек) айғақталса, терифлуномидпен емдеуді тоқтату жөніндегі мәселені қарастыру қажет. Анамнезінде бауыр аурулары бар пациенттер терифлуномидті қабылдаған кезде бауыр функциясының бұзылу қаупі жоғары болуы мүмкін. Пациенттердің осы тобында бауырдың зақымдану симптомдарына мұқият мониторинг жасалуы тиіс.

Дәрілік препаратты алкогольдің едәуір мөлшерін пайдаланған науқастарға сақтықпен тағайындаған жөн.

Терифлуномид ақуызбен жоғары дәрежеде байланысқандықтан, және де байланысуы альбуминнің концентрациясына тәуелді болғандықтан, терифлуномидтің плазмадағы байланыспаған концентрациясы гипопротеинемиясы бар пациенттерде, мысалы, нефроздық синдромда жоғарылауы мүмкін деп күтіледі.

Терифлуномид ауыр гипопропротеинемиясы бар пациенттерге тағайындалмауы тиіс.

Артериялық қысым

Артериялық қысымның жоғарылауы терифлуномидпен емделу кезінде болуы мүмкін. Артериялық қысым терифлуномидпен емдеуге дейін және одан кейін мезгіл-мезгіл өлшенуі тиіс. Артериялық қысымның жоғарылауы терифлуномидпен емдеуге дейін де және емдеу кезінде де тиісінше реттеліп отыруы тиіс.

Инфекциялар

Терифлуномидпен емдеуді бастау белсенді ауыр инфекциясы бар пациенттер толық жазылғанша кейінге қалдырылуы тиіс. Терифлуномидті пайдаланған кезде күрделі инфекциялардың туындауының ұлғайғаны байқалған жоқ. Алайда Абаджио® препаратының иммунитетті модуляциялайтын әсерін негізге алсақ, егер пациенттерде күрделі инфекция дамыса, емдеуді тоқтату туралы мәселені қарастырған жөн, ал артықшылықтары мен қауіпіне емдеуді қайталап бастағанға дейін баға беру керек. Жартылай шығарылу кезеңі ұзақ болғандықтан, холестираминмен немесе белсендірілген көмірмен жеделдетіп элиминациялау мүмкіндігін қарастыруға болады.

Абаджио® препаратымен ем қабылдаған пациенттер дәрігерге инфекция симптомдарын қалай мәлімдеуі керектігі жөнінде хабардар болуы тиіс. Жедел немесе созылмалы инфекциялары бар пациенттер, инфекция(лар) қайтпайынша, Абаджио® жәрдемімен емдеуді бастамауы тиіс.

Абаджио® препаратын жасырын туберкулез инфекциясы бар пациенттерде қолданудың қауіпсіздігі белгісіз, өйткені туберкулез скринингі жүйелі түрде жүргізілген жоқ. Туберкулез скрининг тестісі оң нәтиже берген пациенттерге Абаджио® препаратымен емдеуді бастағанға дейін стандартты ем тағайындалады.

Респираторлық реакциялар

Постмаркетингтік кезеңде терифлуномидті қолданған кезде өкпенің интерстициальді аурулары (ӨИА) жағдайлары тіркелген. Терифлуномидтің бастапқы заты, лефлуномидпен емделу кезеңінде ӨИА-ның пайда болуы және бұрыннан бар ӨИА-ның өршуі байқалғаны мәлімделді. Анамнезінде ӨИА бар пациенттерді лефлуномидпен емдегенде қауіп ұлғаяды.

ӨИА емдеу кезеңі ішінде кез келген уақытта әртүрлі клиникалық көріністермен жедел туындап, өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Жаңа симптомдар немесе бұрыннан бар тұрақты жөтел және диспноэ сияқты өкпелік симптомдардың өршуі лефлуномидпен емдеуді тоқтатуға себеп және, қажет болса, қосымша зерттеулер жүргізуге себеп болуы мүмкін. Препаратты қабылдауды тоқтату қажет болса, жеделдетілген элиминация процедурасын қарастыру керек.

Гематологиялық әсерлері

Емдеу үдерісінде қандағы лейкоциттер деңгейінің бастапқыдан 15%-дан азыраққа орташа азайғаны байқалды. Сақтық шарасы ретінде, Абаджио®

препаратымен емдеуді бастағанға дейін лейкоцитарлық формуланы және қандағы тромбоциттер санын қоса, қанға жасалған жалпы талдау жасау қажет. Емдеу барысында қанға жалпы талдауға баға беру қажет, сонымен қатар клиникалық белгілері мен симптомдарға (мысалы, инфекцияға) назар аударылуы тиіс.

Анемиясы, лейкопениясы және/немесе тромбоцитопениясы бар пациенттерде, сондай-ақ сүйек кемігі функциясының бұзылулары бар немесе сүйек кемігінің бәсеңдеу қаупіне тап болған пациенттерде гематологиялық бұзылыстардың даму қаупі ұлғаяды. Егер мұндай әсерлер пайда болса, қан плазмасында терифлуномид деңгейін азайту үшін жеделдетілген элиминация процедурасын қолдануды қарастырған жөн.

Панцитопенияны қоса, ауыр гематологиялық реакциялар жағдайларында Абаджио® препаратымен емдеу және кез келген қатар жүретін миелосупрессивтік ем тоқтатылуы және қан плазмасынан терифлуномидті шығарудың жеделдетілген процедурасы қарастырылуы тиіс.

Тері реакциялары

Постмаркетингтік зерттеулер барысында ауыр тері реакцияларының (Стивенс-Джонсон синдромын және уытты эпидермальді некролизді қоса) даму жағдайлары тіркелді.

Лефлуномид қабылдаған пациенттерде эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен бірге өте сирек реакциялар тіркелді.

Ойық жаралы стоматит жағдайында терифлуномидпен емдеу тоқтатылуы тиіс. Егер жайылған ауыр күрделі тері реакцияларына (Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз – Лайелл синдромы) күдік туындататын, тері және/немесе шырышты қабық тарапынан реакциялар байқалса, терифлуномидпен емдеу және кез келген басқа ем тоқтатылуы тиіс, және оларды жеделдеп шығару процедурасы дереу басталуы тиіс. Мұндай жағдайларда пациенттер әрі қарай терифлуномидпен қайтадан емделмегені жөн.

Шеткері нейропатия

Абаджио® қабылдаған пациенттерде шеткері нейропатия жағдайлары жөнінде мәлімделді. Пациенттердің жай-күйі көптеген жағдайларда Абаджио® препаратын қабылдауды тоқтатқаннан кейін қалпына келді. Алайда ақырғы нәтижелерде үлкен өзгерістер байқалды, яғни кейбір пациенттерде нейропатия қайтты, ал кейбір пациенттерде тұрақты симптомдар болды. Егер Абаджио® қабылдап жүрген пациенттер шеткері нейропатия расталса, Абаджио® қабылдауды тоқтату және жеделдетілген элиминация процедурасын жүргізу жөніндегі мәселені қарастыру қажет.

Вакцинация

Белсенділігі жойылған неоантигенмен егу (алғашқы вакцинация) немесе сенсбилизациялайтын антигендермен (қайталаған экспозиция) Абаджио® препаратымен емдеген кезде қауіпсіз және тиімді болды. Тірі аттенуирленген вакциналарды қолдану өзіне инфекция қаупін төндіруі мүмкін, сондықтан оларға жол бермеген жөн.

Иммуносупрессиялық немесе иммуномодуляциялайтын ем

Лефлуномид терифлуномидтің бастапқы компоненті болып табылатындықтан, терифлуномидті лефлуномидпен бірге қабылдау ұсынылмайды.

ЖС емдеу үшін пайдаланылатын ісікке қарсы препараттармен немесе иммунодепрессанттармен бірге қолдану зерттелген жоқ.

Терифлуномидті бета интерферонмен немесе глатирамер ацетатымен бір мезгілде қолданудың қауіпсіздігін зерттеу бір жыл мерзімге дейін қолдану қауіпсіздігі жөнінде қандай да болсын нақты деректерді анықтаған жоқ, алайда терифлуномид монотерапиясымен салыстырғанда, жағымсыз реакциялар көп мөлшерде байқалды. Жайылған склерозды емдеген кезде осы біріктірілімнің ұзақ мерзімдік қауіпсіздігі анықталған жоқ.

Абаджио препаратымен бірге немесе онымен емдеуге ауысу

Терифлуномидті бета интерферонмен немесе глатирамер ацетатымен бірге пайдаланғанда алынған клиникалық деректер негізінде бета интерфероннан немесе глатирамер ацетатынан кейін терифлуномидке ауысқанда немесе терифлуномидтен кейін бета интерферонға немесе глатирамер ацетатына ауысқанда күту мерзімі қажет болмайды деп қорытынды жасалды.

Егер Абаджио® препаратын бірден қабылдай бастаса, натализумабтың жартылай ыдырау кезеңі ұзақ болғандықтан, қатар жүретін әсері және, демек, қатар жүретін иммундық әсерлері натализумабты қабылдауды тоқтатқаннан кейін 2-3 айға дейінгі мерзім ішінде байқалуы мүмкін. Сондықтан пациентті натализумабты қабылдаудан Абаджио® препаратына ауыстырғанда сақтық қажет.

Финголимодтың жартылай ыдырау уақытын ескеріп, оны қабылдауды аяқтағаннан кейін және Абаджио® препаратына ауысу алдында айналымнан шығуы үшін 6 апта аралық және лимфоциттердің қалыпты деңгейін қалпына келтіру үшін 1-ден 2 айға дейінгі уақыт қажет. Абаджио® препаратын қабылдауды бастаған жағдайда осы уақыт аралығында финголимод пен Абаджио® препараты бір мезгілде әсер етуі мүмкін. Бұл иммундық жүйенің аддитивті әсеріне әкелуі мүмкін, сондықтан сақтық танытқан жөн.

Жайылған склерозы бар науқастарда жартылай шығарылуының орташа кезеңі $t_{1/2z}$ препаратты 14 мг дозада қайталап қабылдағаннан кейін шамамен 19 күнді құрайды. Абаджио® препаратымен емдеуді тоқтатуға шешім қабылдаған жағдайда жартылай шығарылудың 5 кезеңіне тең кезеңде $t_{1/2z}$ (шамамен 3,5 ай, бұл кейбір науқастарда көбірек болса да) басқа препараттарға ауысу Абаджио® препаратының қатар жүретін әсеріне және иммундық жүйеге ықтимал аддитивтік әсеріне әкелуі мүмкін.

Лактоза

Абаджио® таблеткасының құрамында лактоза бар. Сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы сияқты проблемалары бар пациенттер осы дәрілік затты қабылдамағандары жөн.

Иондалған кальций деңгейін анықтауға кедергілер

Лефлуномидпен және/немесе терифлуномидпен (белсенді метаболит лефлуномид) емдеу кезінде, қолданылатын иондалған кальций талдағышының типіне байланысты (мысалы, қан газдарын талдағыш), иондалған кальций деңгейін өлшеу жалған төмен мәндерді көрсетуі мүмкін. Сондықтан иондалған кальций деңгейінің байқалған төмендеуіне сенім, егер пациенттер лефлуномидпен немесе терифлуномидпен емделіп жүрсе, күмәнді болуы тиіс. Өлшеуден күмәнді нәтижелер алынған жағдайда, сарысудағы кальцийдің, альбуминге шаққанда, жиынтық концентрациясын анықтау ұсынылады.

Фертильділік, жүктілік және лактация

Еркектерге қолдану

Терифлуномидпен емдеу нәтижесінде еркектер тарапынан эмбрионфетальді уыттылық қаупі төмен деп саналады.

Жүктілік

Терифлуномидті жүкті әйелдерге қолдану жөніндегі деректер шектеулі. Жүктілік кезінде қабылдағанда терифлуномид шарананың дамуында күрделі кемістіктерді туындатуы мүмкін, жүктілік кезінде оны қолдануға болмайды.

Бала туа алатын жастағы әйелдер емделу кезінде, сондай-ақ емдеуді тоқтатқаннан кейін, плазмадағы препарат концентрациясы 0,02 мг/л-ден аспайтын шамаға жеткенге дейін контрацепцияның тиімді заттарын пайдалануы қажет. Әйелдер осы кезеңде емдеуші дәрігермен бірге контрацепцияны тоқтату немесе алмастыру мәселесін талқылауы керек.

Етеккірдің басталуы қандай да бір кідірген немесе жүкті екендігін көрсететін кез келген басқа себептер болған жағдайда дәрігерді шұғыл түрде хабардар ету және жүктілікке тест жасау қажет, оң нәтиже алынған жағдайда дәрігер пациентпен бірге жүктілікпен байланысты барлық қауіпті талқылауы тиіс. Етеккір оралымы алғаш кідірген кезде жеделдетіп шығару процедурасының жәрдемімен қандағы терифлуномид деңгейін тезірек төмендету шарана үшін қауіпті азайтуы мүмкін.

Терифлуномид қабылдап жүрген және жүкті болуды жоспарлап жүрген әйелдерге терифлуномидпен емдеуді тоқтату және концентрацияны 0,02 мг/л-ден төменге өте тезірек жеткізу үшін жеделдетіп шығару процедурасын пайдалану ұсынылады.

Егер жеделдетіп шығару процедурасы пайдаланылмаса, плазмадағы терифлуномид деңгейі 0,02 мг/л-ден асып кетуі мүмкін (әдетте бұл кезең 8 айды құрайды, алайда кейбір пациентте плазмадағы концентрациясын 0,02 мг/л-ден төменге жеткізу үшін ол 2 жылға дейінді құрауы мүмкін). Сондықтан жүкті болуға әрекет етуді бастағанға дейін әйелдің плазмадағы терифлуномид деңгейін өлшеген жөн. Егер плазмадағы терифлуномид концентрациясы 0,02 мг/л-ден азды құраса, ең кемінде 14 күн өткеннен кейін плазмадағы концентрациясын қайтадан өлшеу керек. Егер плазмадағы концентрация екеуінде де 0,02 мг/л-ден азды құраса, әдеттегідей, онда шарана үшін қауіп болмайды.

Жеделдетіп шығару процедурасы

Терифлуномидпен емдеуді тоқтатқаннан кейін:

- холестираминді 8 г дозада 11 күн бойы күніне 3 рет, немесе осы дозаның жағымдылығы нашар болған жағдайда холестираминнің 4 г дозасын күніне 3 рет пайдалануға болады;
- 50 г белсендірілген көмірді 11 күн бойы әрбір 12 сағат сайын баламалы түрде қабылдауға болады.

Алайда, жеделдетіп шығару процедураларынан кейін, ең кемінде 14 күн өткеннен кейін және плазмада 0,02 мг/л-ден төмен концентрацияға алғаш жетуі мен болжамды ұрықтану арасындағы бір жарым ай күту кезеңінде бөлек 2 тест жүргізу жолымен тексеру қажет болады.

Холестирамин де, ұнтақ түріндегі белсендірілген көмір де эстрогендер мен прогестерондердің сіңуіне ықпалын тигізуі мүмкін, және осылайша, холестираминмен немесе ұнтақ түріндегі белсендірілген көмірмен жеделдетіп шығару процедурасы кезінде ішу арқылы қабылданатын контрацептивтердің жәрдемімен сенімді контрацепцияға кепілдік беру мүмкін емес. Контрацепцияның баламалы әдістерін пайдалану ұсынылады.

Емшек емізу кезеңі

Бала емізетін әйелдерге терифлуномидпен емделуге кеңес берілмейді.

Фертильділік

Адамдардан алынған деректердің жоқтығына қарамастан, еркектердің және әйелдердің фертильділігіне әсер етуі екіталай.

Көлік құралдарын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Абаджио® автомобильді басқару немесе механизмдерді пайдалану қабілетіне ықпалын тигізбейді немесе елеусіз ықпалын тигізеді.

Жағымсыз реакциялар, мысалы, терифлуномидтың бастапқы қосылыстары – лефлуномид қабылдаған кезде мәлімделген бас айналу пайда болған кезде пациенттің зейін қою және тиісінше әрекет жасау қабілеті нашарлауы мүмкін. Мұндай жағдайларда пациент автокөлікті жүргізуді немесе әртүрлі механизмдерді басқаруды тоқтата тұрғаны жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары

Терифлуномидтің артық дозалануы немесе онымен уыттану жөнінде ақпараттар жоқ. 14 күн бойы зерттеуге қатысқан дені сау қатысушылар терифлуномидті 70 мг дозада күн сайын қабылдады. Жайылған склерозы бар пациенттер қабылдағанда байқалған жағымсыз реакциялар терифлуномидтің қауіпсіздігінің бейініне сәйкес келді.

Емі

Елеулі артық дозаланған немесе уыттану симптомдары пайда болған жағдайда жеделдетіп шығару үшін холестирамин немесе белсендірілген көмір ұсынылады. Ұсынылған процедура холестираминді 8 г дозада 11 күн бойы күніне үш рет қабылдау болып табылады. Осы дозаның жағымдылығы нашар болған жағдайда холестираминнің дозасын 11 күн бойы күніне үш рет қабылданатын 4 г-ге дейін төмендетуге болады.

Холестирамин жоқ болғанда баламалы түрде белсендірілген көмірді 11 күн бойы күніне екі рет 50 г-ден қабылдауға болады. Бұдан өзге, егер жағымдылығы қанағаттанарлықтай болса, бірнеше күн қатарынан холестирамин немесе белсендірілген көмір қабылдау міндетті емес.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Алю/Алю фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 14 таблеткадан салынған. Картон «қалтаға» басылған пішінді 2 қаптама «жең» типті қорғаныш қаптамаға салынған.

«Жең» типті 1 қаптама медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

2°C-ден 30 °C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Тұрғылықты мекенжайы: 56 route de Choisy au Bas, 60205, Compiègne, France

Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі

Санофи-Авентис Групп, Франция

Тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Назарбаев даңғылы 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Назарбаев даңғылы 187Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com