МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002125 - 050713
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нервентра

Регистрационный номер:

Торговое название: Нервентра

Международное непатентованное название: лаквинимод

Лекарственная форма: капсулы

Состав

В 1 капсуле содержится: *активное вещество* лаквинимод натрия (в пересчете на лаквинимод) 0,64 мг (0,60 мг); *вспомогательные вещества*: маннитол 302,16 мг, меглюмин 10,00 мг, натрия стеарилфумарат 3,20 мг.

Желатиновая капсула: титана диоксид (Е 171) 2,0%, желатин до 100%.

Состав черных чернил, используемых для нанесения надписей на капсуле: шеллак 59,42%, краситель железа оксид черный (Е 172) 24,65%, бутанол 9,75%, вода 3,249%, пропиленгликоль 1,3%, этанол 1,08%, изопропанол 0,55%, аммиак водный 0,001%.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1, почти белого цвета, непрозрачные. Черными чернилами на крышке капсулы нанесена надпись «LAQ», на корпусе - «0.6 mg». Содержимое капсул - гранулированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммуномодулирующее средство

Код АТХ: не установлен

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лаквинимод является иммуномодулирующим препаратом, обладающим протективным действием по отношению к центральной нервной системе (ЦНС).

В экспериментальных исследованиях на животных лаквинимод продемонстрировал эффективность при различных типах аутоиммунного энцефаломиелита и других воспалительных/аутоиммунных заболеваниях.

Несмотря на то, что механизм действия лаквинимода до конца не изучен, было выявлено несколько направлений его активности.

В частности, лаквинимод обладает модулирующим действием по отношению к иммунной системе, проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает прямое влияние на

паренхиматозные клетки ЦНС, не обладая общим иммуносупрессивным действием. В экспериментальных моделях это выражалось в снижении демиелинизации и снижении числа аксонов.

В ходе клинических исследований при применении лаквинимода в дозе 0,6 мг в сутки при лечении пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом была установлена эффективность лаквинимода, которая выражалась в уменьшении активности заболевания, снижении атрофических процессов в головном мозге, снижении риска возникновения рецидивов заболевания и числа рецидивов, подтвержденных методом магнитно-резонансной терапии (МРТ) с контрастированием очаговых поражений при помощи гадолиния, а также замедлении прогрессирования инвалидизации пациентов.

Фармакокинетика

Фармакокинетический профиль лаквинимода характеризуется высокой биодоступностью, высокой степенью связывания с белками плазмы (более 98%), низким клиренсом (0,09 л/ч), низким объемом распределения (около 10 л), длительным конечным периодом полувыведения (около 80 ч). Фармакокинетика лаквинимода носит линейный характер при применении в терапевтических дозах от 0,05 до 0,24 мг в сутки. При применении один раз в сутки лаквинимод достигает равновесных концентраций в течение 14 дней. Колебания концентрации при применении один раз в сутки незначительны (около 30%).

Абсорбция

При приеме внутрь абсолютная биодоступность лаквинимода составляет около 90%. При приеме натощак абсорбция быстрая, и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается в течение 1 часа после приема лаквинимода. При одновременном приеме жирной высококалорийной пищи время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается на 5 часов, C_{max} - на 30%, площадь под кривой «концентрация-время» - на 10%.

Распределение

Равновесный объем распределения лаквинимода не зависит от дозы и составляет около 10 литров. Лаквинимод обратимо связывается с белками плазмы крови, преимущественно с сывороточным альбумином. Связывание с белками плазмы - 98%.

Метаболизм

В ходе клинических исследований установлено, что системный клиренс лаквинимода низкий, около 0,09 л/ч. Так как лаквинимод не связывается с эритроцитами, его клиренс при приеме внутрь составляет 0,16 л/ч (плазменный клиренс/0,6), что соответствует 0,2% печеночного кровотока.

Основными путями метаболизма лаквинимода являются гидроксилирование 6-, 8-хинолина, гидроксилирование анилина и N-деметилирование хинолинового кольца. Окисление лаквинимода происходит, в основном, при участии системы изофермента CYP 3A4. Метаболиты, концентрация которых составляет менее 1% после приема лаквинимода, фармакологически не активны.

Выведение

Лаквинимод выводится почками и желчью в основном в виде метаболитов. В ходе клинических исследований установлено, что примерно 79% от принятой дозы выводится в течение 14 дней почками (51%) и кишечником (28%). Около 3,5% лаквинимода выводится в неизмененном виде. Период полувыведения составляет около 80 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 30 - 59 мл/мин/1,73 м^2) при приеме лаквинимода в дозе 0,6 мг C_{max} не отличалась от значений здоровых добровольцев, AUC повышалась в 1,4 раза. Фармакокинетика лаквинимода у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин/1,73 м^2) не изучалась, поэтому применение лаквинимода у данной группы пациентов не рекомендуется.

У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) при приеме лаквинимода в дозе 0,6 мг C_{max} не отличалась от значений здоровых добровольцев, AUC повышалась в 1,2 и 2,3 раза соответственно.

Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалось, поэтому применение лаквинимода у данной группы пациентов не рекомендуется.

Показания к применению

Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

Противопоказания

Гиперчувствительность к лаквинимоду или другим компонентам препарата; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин/1,73м^2); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (карбамазепин, эфавиренц, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Пациенты пожилого возраста; одновременное применение с мощными (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, эритромицин, телитромицин) или умеренными (флуконазол, дилтиазем, верапамил) ингибиторами изофермента

CYP3A4; легкая и умеренная печеночная недостаточность, легкая и умеренная почечная недостаточность.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Нервентра противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания (недостаточно данных по безопасности и эффективности).

Женщинам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции как в период терапии препаратом Нервентра, так и в течение 4-х недель после ее завершения.

Способ применения и дозы

Внутрь. Один раз в сутки, независимо от приема пищи. Капсулу следует запить достаточным количеством жидкости.

В случае пропуска дозы, ее нужно принять незамедлительно и продолжить терапию по той же схеме со следующего дня.

У пациентов *с тяжелой печеночной недостаточностью* применение препарата Нервентра не рекомендуется. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Нервентра у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

У пациентов *с тяжелой почечной недостаточностью* (КК менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$) применение препарата Нервентра не рекомендуется. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин/1,73 $м^2$) коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Нервентра у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью.

У пациентов *пожилого возраста* исследований безопасности и эффективности не проводилось, поэтому применять препарат Нервентра у данной группы пациентов следует с осторожностью.

У пациентов *детского возраста* до 18 лет применять препарат Нервентра не рекомендуется (недостаточно данных по безопасности и эффективности).

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями при терапии препаратом Нервентра были головная боль (19,1%), боль в спине/шее (14,6%), боль в животе (10,3%). Боль в спине/шее, а также повышение активности «печеночных» трансаминаз (4,7%) были определены как маркеры безопасности.

Представленные нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований III фазы. В скобках указана частота нежелательных реакций в сравнении с плацебо.

Частота нежелательных реакций классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая единичные случаи) - менее 0,01%.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия.

Со стороны центральной нервной системы: очень часто - головная боль; часто - тревога.

Со стороны ЖКТ: очень часто - боль в животе; часто - запор, поражения зубов и десен, вздутие живота; нечасто - сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)).

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель; нечасто - бронхоспазм.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - инфекционные поражения кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - боль в спине/шее; часто - артралгия; нечасто - бурсит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - инфекции мочевыводящих путей; нечасто - внезапные позывы к мочеиспусканию.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто - нарушение менструального цикла, маточное кровотечение.

Прочие: часто - периферические отеки, повышение концентрации фибриногена, повышение активности амилазы в сыворотке.

В плацебо-контролируемых исследованиях боль в спине/шее отмечалась у 14,6% пациентов, получавших терапию препаратом Нервентра в дозе 0,6 мг, и у 8,3% пациентов, получавших плацебо. Боль тяжелой степени отмечалась у 0,7% пациентов, получавших препарат Нервентра, и у 0,5% пациентов, получавших плацебо.

В трех случаях боли в спине были описаны как серьезные нежелательные реакции при применении препарата Нервентра. Состояние двух пациентов улучшилось после симптоматической терапии, третьему пациенту потребовалась фиксационная терапия на уровне L5-S1. Все пациенты продолжили участие в исследовании.

Синдром Бадда-Киари был зафиксирован однократно у пациента с мутацией коагуляционного фактора V.

При проведении клинических исследований повышение активности «печеночных» трансаминаз отмечалось у 9,3% пациентов, получавших терапию препаратом Нервентра, по сравнению с 5,3% в контрольной группе.

Клинически значимое повышение активности «печеночных» ферментов (в 3 раза выше верхней границы нормы) отмечалось у 4,7% пациентов, получавших терапию препаратом Нервентра, чаще у мужчин. У 74% пациентов активность «печеночных» ферментов снижалась самостоятельно, несмотря на продолжавшуюся терапию. Сопутствующего повышения концентрации общего или прямого билирубина выявлено не было, признаков печеночной недостаточности не отмечалось.

Несмотря на незначительные отклонения показателей гемоглобина от нормы, прямой зависимости снижения концентрации гемоглобина у пациентов, принимающих препарат Нервентра, не выявлено.

Передозировка

В ходе клинических исследований случаев передозировки препаратом Нервентра выявлено не было. При приеме дозы, превышающей рекомендуемую в 4 раза (2,4 мг в сутки), профиль безопасности оставался схожим с профилем безопасности пациентов, принимающих рекомендуемую дозу.

Лечение: симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболизм лаквинимода осуществляется в основном при участии изофермента CYP3A4.

Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4

- При одновременном применении с кетоконазолом в дозе 400 мг в сутки в течение 28 дней у здоровых добровольцев AUC лаквинимода увеличивалась в 3,1 раза без изменения показателя C_{max}.
- При одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в сутки в течение 21 дня у здоровых добровольцев AUC лаквинимода увеличивалась в 2,5 раза без изменения показателя C_{max}.
- При одновременном применении с циметидином в дозе 1600 мг в сутки в течение 21 дня у здоровых добровольцев показатели AUC и C_{max} не изменялись.

При одновременном применении лаквинимода и мощных (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, эритромицин, телитромицин) или умеренных (например, флуконазол, дилтиазем, верапамил) ингибиторов изофермента CYP3A4 может повыситься AUC лаквинимода. Следует избегать длительного (более 1 месяца) применения таких комбинаций.

Взаимодействие с индукторами изофермента CYP 3A4

При одновременном применении с рифампицином в дозе 600 мг в сутки в течение 21 дня у здоровых добровольцев AUC лаквинимода снижалась в 5 раз без изменения показателя C_{max}.

При одновременном применении лаквинимода с индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, эфавиренц, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин) может снизиться концентрация лаквинимода и, как следствие, его эффективность, поэтому применение данной комбинации не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Субстраты изофермента CYP3A2

При одновременном применении кофеина с повторными дозами лаквинимода (0,6 мг) у здоровых добровольцев AUC и C_{max} кофеина снизились в 5 и в 2 раза соответственно. Лаквинимод является мощным индуктором изофермента CYP1A2 и может привести к заметному уменьшению концентрации в плазме крови лекарственных средств, которые метаболизируются под действием изофермента CYP1A2. При одновременном применении лаквинимода с субстратами изофермента CYP1A2 с узким терапевтическим индексом (например, ропинирол, клозапин, метадон, теофиллин) необходимо регулировать дозу субстратов изофермента CYP1A2 и наблюдать за клиническим состоянием пациента в начале применения или при отмене лаквинимода. В начале применения лаквинимода в данной комбинации необходимо увеличить дозу субстратов изофермента CYP1A2 для того, чтобы поддержать их эффективность. При отмене лаквиним ода дозу субстратов изофермента CYP1A2 следует уменьшить для предотвращения передозировки, которая способна привести к развитию серьезных неблагоприятных явлений со стороны субстратов изофермента CYP1A2.

Субстраты изофермента CYP3A4

При одновременном применении повторных доз лаквинимода (0,6 мг) с мидазоламом у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение AUC мидазолама примерно в 1,5 раза без изменения C_{max} мидазолама.

Лаквинимод является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что следует учитывать при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим индексом.

Особые указания

Применение препарата Нервентра может сопровождаться незначительным, бессимптомным повышением активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, ГГТ, АСТ), что обычно может происходить в течение первых 6 месяцев лечения. Возвращение к исходному уровню активности обычно происходит в течение 3 месяцев при продолжении лечения препаратом.

У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) следует избегать применения препарата Нервентра.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$) применение препарата Нервентра не рекомендуется.

Препарат Нервентра является мощным индуктором изофермента CYP3A2 системы цитохрома Р450 и при одновременном применении с лекарственными препаратами, метаболизирующимися посредством изофермента CYP3A2, может привести к заметному уменьшению их концентрации в плазме крови.

При одновременном применении препарата Нервентра с субстратами изофермента CYP3A2 с узким терапевтическим индексом может потребоваться коррекция дозы и тщательное клиническое наблюдение за пациентом в начале лечения препаратом Нервентра или при его отмене. В начале лечения препаратом Нервентра доза субстрата изофермента CYP3A2, возможно, должна быть увеличена, чтобы поддержать его эффективность. При отмене препарата Нервентра, доза субстрата изофермента CYP3A2, возможно, должна быть снижена, чтобы предотвратить передозировку и, как следствие, развитие серьезных неблагоприятных явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

При одновременном применении препарата Нервентра и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 может увеличиться AUC лаквинимода. Следует избегать длительного (более 1 месяца) одновременного применения препарата Нервентра и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

При одновременном применении лаквинимода с индукторами изофермента CYP3A4 может снизиться концентрация лаквинимода в плазме крови и его эффективность. Не рекомендуется одновременное применение лаквинимода с индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

В ранние сроки после начала лечения препаратом Нервентра может отмечаться бессимптомное снижение концентрации гемоглобина, как правило, преходящего характера, не требующее прекращения применения препарата Нервентра или применения антианемической терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Специальных исследований не проводилось. Однако в случае развития нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

78103

Форма выпуска

Капсулы 0,6 мг.

По 7 капсул в блистере из алюминиевой фольги. 1, 4 или 16 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст. Инд. Зоун., Кфар Саба 44102, Израиль

или

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

20 Кирят ХаМада Ст., пром. зона Хар Хоцвим, Иерусалим, Израиль

Претензии потребителей направлять по адресу:

119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1,

тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Представитель компании «Тева» «Teva» LLC Т.В. Знаменщикова

ФЭБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР ЭЛЕКТРОННОГО ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 8 ЦЕНТР