МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Абаджио®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 14 мг

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция
АО «ОРТАТ», Российская Федерация
АО «Р-Фарм», Российская Федерация

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 291220 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие ***Краткое описание профиля безопасности (по данным клинических исследований)*** В общей сложности в клинических исследованиях терифлуномида принимали участие 2267 пациентов (1155 пациентов принимали ежедневную дозу 7 мг, а 1112 пациентов - дозу 14 мг). В четырех плацебо-контролируемых исследованиях (1045 и 1002 пациента в группах 7 мг и 14 мг терифлуномида, соответственно) и	**Побочное действие** ***Краткое описание профиля безопасности (по данным клинических исследований)*** В общей сложности в клинических исследованиях терифлуномида принимали участие 2267 пациентов (1155 пациентов принимали ежедневную дозу 7 мг, а 1112 пациентов - дозу 14 мг). В четырех плацебо-контролируемых исследованиях (1045 и 1002 пациента в группах 7 мг и 14 мг терифлуномида, соответственно) и

Старая редакция	Новая редакция
одном исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя продолжительность применения препарата у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) составила около 672 дней. Терифлуномид является основным метаболитом лефлуномида. Информация о профиле безопасности лефлуномида у пациентов с ревматоидным или псориатическим артритом может быть применима к терифлуномиду, принимаемому пациентами с рассеянным склерозом. Анализ объединенных данных плацебо-контролируемых исследований основывался на опыте применения терифлуномида 1 раз в сутки 2047 пациентами с рецидивирующими формами рассеянного склероза. У пациентов, получающих терапию терифлуномидом, наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: головная	одном исследовании с активным препаратом сравнения (по 110 пациентов в каждой группе лечения терифлуномидом) средняя продолжительность применения препарата у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) составила около 672 дней. Терифлуномид является основным метаболитом лефлуномида. Информация о профиле безопасности лефлуномида у пациентов с ревматоидным или псориатическим артритом может быть применима к терифлуномиду, принимаемому пациентами с рассеянным склерозом. Анализ объединенных данных плацебо-контролируемых исследований основывался на опыте применения терифлуномида 1 раз в сутки 2047 пациентами с рецидивирующими формами рассеянного склероза. У пациентов, получающих терапию терифлуномидом, наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях: головная

Старая редакция	Новая редакция
боль, диарея, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), тошнота и алопеция. Обычно головная боль, диарея, тошнота и алопеция были легкой или умеренной степени тяжести, преходящими и редко приводящими к прекращению лечения.	боль, диарея, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), тошнота и алопеция. Обычно головная боль, диарея, тошнота и алопеция были легкой или умеренной степени тяжести, преходящими и редко приводящими к прекращению лечения.
Табличное резюме нежелательных реакций	***Табличное резюме нежелательных реакций***
Ниже приведены нежелательные реакции, развивающиеся при применении препарата Абаджио® в дозе 7 мг и 14 мг (с частотой ≥ 1 % и на ≥ 1 % чаще, чем при приеме плацебо, в ходе плацебо-контролируемых исследований). Частоту определяли следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).	Ниже приведены нежелательные реакции, развивающиеся при применении препарата Абаджио® в дозе 7 мг и 14 мг (с частотой ≥ 1 % и на ≥ 1 % чаще, чем при приеме плацебо, в ходе плацебо-контролируемых исследований). Частоту определяли следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно

Старая редакция							Новая редакция						
с							с						
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес полости рта, инфекции зубов, ларингит, микоз кожи стоп				Тяжелые инфекции, включая сепсис (пострегистрационный опыт)	Инфекционные и паразитарные заболевания		Грипп, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, бронхит, синусит, фарингит, цистит, вирусный гастроэнтерит, герпес полости рта, инфекции зубов, ларингит, микоз кожи стоп				Тяжелые инфекции, включая сепсис (пострегистрационный опыт)
Нарушения со стороны крови и лимфатической		Нейтропения, анемия	Тромбоцитопения легкой степени тяжести (тро				Нарушения со стороны крови и лимфатической		Нейтропения, анемия	Тромбоцитопения легкой степени тяжести (тро			

Старая редакция							Новая редакция						
системы			мбоциты <100 x10^9/л)				системы			мбоциты <100 x10^9/л)			
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции легкой степени тяжести				Реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке) (пострегистрационный опыт применения)	Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции легкой степени тяжести				Реакции гиперчувствительности (немедленного типа и замедленного типа), включая анафилаксию и ангионевротический отек (отек Квинке) (пострегистрационный опыт применения)
Нарушения психики		Тревога					Нарушения психики		Тревога				
Нарушения со стороны нерв	Головная боль	Парестезия, пояснично-	Гипестезия, невралгия,				Нарушения со стороны нерв	Головная боль	Парестезия, пояснично-	Гипестезия, невралгия,			

131821

Старая редакция							Новая редакция						
ной системы		крестцовый радикулит, запястный туннельный синдром.	периферическая нейропатия				ной системы		крестцовый радикулит, запястный туннельный синдром.	периферическая нейропатия			
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение					Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение				
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия					Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						Интерстициальная болезнь легких (пострегистрационный опыт применения)	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						Интерстициальная болезнь легких (пострегистрационный опыт применения)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота	Боль в животе, рвота, зубная боль				Панкреатит, стоматит (афтозный или язвенный) (пост	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота	Боль в животе, рвота, зубная боль				Панкреатит, стоматит (афтозный или язвенный) (пост

131821

Старая редакция							Новая редакция						
						регистрационный опыт применения)							регистрационный опыт применения)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)				Острый гепатит	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Повышение активности гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)				Острый гепатит
Нарушения со стороны обмена веществ и питания						Дислипидемия	Нарушения со стороны обмена веществ и питания						Дислипидемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных ткан	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей			Тяжелые кожные реакции, включая эпидермальны	Нарушения со стороны кожи и подкожных ткан	Алопеция	Сыпь, угри	Болезни ногтей			Тяжелые кожные реакции, включая токсический

131821

Старая редакция							Новая редакция						
ей						й некролиз или синдром Стивенса-Джонсона (пострегистрационный опыт применения), псориаз (в том числе пустулезный псориаз)	ей						эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственно-обусловленная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (пострегистрационный опыт применения), псориаз (в том числе пустулезный псориаз)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечно-скелетная боль, миалгия, артралгия					Нарушени		Мышечн				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путе		Полакиурия											

131821

Старая редакция							Новая редакция						
й							я со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		о-скелетная боль, миалгия, артралгия				
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Менорргия					Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Полакиурия				
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения					Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Менорргия				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креа					Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, астения				
							Лабораторные и инструме		Снижение массы тела,				

131821

Старая редакция							Новая редакция						
		тинфосфокиназы в крови					нтальные данные		уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови				
Травмы, отравления и осложнения процедур			Посттравматическая боль				Травмы, отравления и осложнения процедур			Посттравматическая боль			

Описание отдельных нежелательных реакций

Алопеция

Алопеция в виде истончения волос, снижения плотности волос, выпадения волос, связанная или не связанная с изменениями структуры волос,

Описание отдельных нежелательных реакций

Алопеция

Алопеция в виде истончения волос, снижения плотности волос, выпадения волос, связанная или не связанная с изменениями структуры волос,

131821

Старая редакция	Новая редакция
отмечалась у 13,5 % пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 5,1 % пациентов, принимавших плацебо. Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение по всей поверхности волосистой части головы (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, с ее спонтанным разрешением у 121 из 139 (87,1%) пациентов. В группе терифлуномида 1,3 % пациентов прекратили лечение в связи с развитием алопеции по сравнению с 0,1 % в группе плацебо.	отмечалась у 13,5 % пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с 5,1 % пациентов, принимавших плацебо. Большая часть случаев была описана как диффузное или генерализованное поражение по всей поверхности волосистой части головы (без полной потери волос). В большинстве случаев данная нежелательная реакция отмечалась в течение первых 6 месяцев, с ее спонтанным разрешением у 121 из 139 (87,1%) пациентов. В группе терифлуномида 1,3 % пациентов прекратили лечение в связи с развитием алопеции по сравнению с 0,1 % в группе плацебо.
Нежелательные реакции со стороны печени (данные из плацебо контролируемых исследований)	*Нежелательные реакции со стороны печени (данные из плацебо контролируемых исследований)*

Повышение активности АЛТ – Популяция пациентов в плацебо контролируемых исследованиях, в которой оценивалась безопасность

	Плацебо (N=997)	Терифлуномид 14 мг (N=1002)
>3 ВГН	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 ВГН	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 ВГН	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)

Повышение активности АЛТ – Популяция пациентов в плацебо контролируемых исследованиях, в которой оценивалась безопасность

	Плацебо (N=997)	Терифлуномид 14 мг (N=1002)
>3 ВГН	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 ВГН	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 ВГН	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)

131821

Старая редакция	Новая редакция
<table><tr><td>>20 ВГН</td><td>4/994 (0,4 %)</td><td>3/999 (0,3 %)</td></tr><tr><td>АЛТ >3 ВГН и общий билирубин > 2 ВГН</td><td>5/994 (0,5 %)</td><td>3/999 (0,3 %)</td></tr></table> ВГН – верхняя граница нормы В группах пациентов, получавших терифлуномид, по сравнению с плацебо, чаще наблюдалось увеличение активности АЛТ ≤3 ВГН. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше 3-х ВГН, был сопоставим в обеих группах. Такое повышение активности АЛТ отмечалось в основном в первые 6 месяцев лечения. После прекращения лечения активность АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет. Также при пострегистрационном применении препарата отмечались случаи лекарственного поражения печени (см. раздел «Особые указания»). *Влияние на артериальное давление (данные из плацебо контролируемых исследований)*	<table><tr><td>>20 ВГН</td><td>4/994 (0,4 %)</td><td>3/999 (0,3 %)</td></tr><tr><td>АЛТ >3 ВГН и общий билирубин > 2 ВГН</td><td>5/994 (0,5 %)</td><td>3/999 (0,3 %)</td></tr></table> ВГН – верхняя граница нормы В группах пациентов, получавших терифлуномид, по сравнению с плацебо, чаще наблюдалось увеличение активности АЛТ ≤3 ВГН. Процент пациентов, у которых отмечалось повышение АЛТ выше 3-х ВГН, был сопоставим в обеих группах. Такое повышение активности АЛТ отмечалось в основном в первые 6 месяцев лечения. После прекращения лечения активность АЛТ возвращалась к норме. Время до нормализации активности АЛТ варьировало от нескольких месяцев до нескольких лет. Также при пострегистрационном применении препарата отмечались случаи лекарственного поражения печени (см. раздел «Особые указания»). *Влияние на артериальное давление (данные из плацебо контролируемых исследований)*

131821

Старая редакция	Новая редакция
– Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. у 19,9 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, в сравнении с 15,5 % при приеме плацебо.	– Повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт. ст. у 19,9 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, в сравнении с 15,5 % при приеме плацебо.
– Повышение систолического артериального давления выше 160 мм рт. ст. у 3,8 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг в сравнении с 2,0 % при приеме плацебо.	– Повышение систолического артериального давления выше 160 мм рт. ст. у 3,8 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг в сравнении с 2,0 % при приеме плацебо.
– Повышение диастолического артериального давления выше 90 мм рт. ст. у 21,4 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, в сравнении с 13,6 % при приеме плацебо.	– Повышение диастолического артериального давления выше 90 мм рт. ст. у 21,4 % пациентов, принимавших ежедневно терифлуномид в дозе 14 мг, в сравнении с 13,6 % при приеме плацебо.
Инфекции В плацебо контролируемых исследованиях в группе терифлуномида 14 мг не наблюдалось увеличения количества случаев тяжелых инфекций (2,7 % против 2 %	*Инфекции* В плацебо контролируемых исследованиях в группе терифлуномида 14 мг не наблюдалось увеличения количества случаев тяжелых инфекций (2,7 % против 2 %

131821

Старая редакция	Новая редакция
в группе плацебо). Тяжелые оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами) развивались в 0,2 % случаев в каждой из групп. При пострегистрационном применении наблюдались тяжелые инфекции, включая сепсис, иногда с летальным исходом. *Реакции со стороны крови* В плацебо контролируемых исследованиях на фоне применения препарата Абаджио® наблюдалось умеренное снижение количества лейкоцитов в периферической крови (< 15 % от исходного уровня, в основном уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов). В то же время у некоторых пациентов отмечалось более выраженное снижение количества лейкоцитов. Данная нежелательная реакция возникала в течение первых 6 недель. Затем на фоне продолжающегося лечения количество лейкоцитов в периферической крови стабилизировалось на сниженном	в группе плацебо). Тяжелые оппортунистические инфекции (инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами) развивались в 0,2 % случаев в каждой из групп. При пострегистрационном применении наблюдались тяжелые инфекции, включая сепсис, иногда с летальным исходом. *Реакции со стороны крови* В плацебо контролируемых исследованиях на фоне применения препарата Абаджио® наблюдалось умеренное снижение количества лейкоцитов в периферической крови (< 15 % от исходного уровня, в основном уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов). В то же время у некоторых пациентов отмечалось более выраженное снижение количества лейкоцитов. Данная нежелательная реакция возникала в течение первых 6 недель. Затем на фоне продолжающегося лечения количество лейкоцитов в периферической крови стабилизировалось на сниженном

131821

Старая редакция	Новая редакция
уровне (< 15 % уменьшение от исходного уровня). Влияние на снижение количества эритроцитов в периферической крови (< 2 %) и количества тромбоцитов в периферической крови (< 10%) было менее выраженным. *Периферическая нейропатия* Периферическая нейропатия (полинейропатии и мононейропатии [туннельный запястный синдром]) развивались чаще в группе пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. В основных плацебо контролируемых исследованиях периферическая полинейропатия, подтвержденная исследованиями нервной проводимости, была отмечена у 1,9 % пациентов (17 из 898 пациентов) в группе терифлуномида 14 мг в сравнении с 0,4 % пациентов (4 из 898 пациентов) в группе плацебо. У 5 пациентов с периферической нейропатией, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, было прекращено лечение; у 4 из них	уровне (< 15 % уменьшение от исходного уровня). Влияние на снижение количества эритроцитов в периферической крови (< 2 %) и количества тромбоцитов в периферической крови (< 10%) было менее выраженным. *Периферическая нейропатия* Периферическая нейропатия (полинейропатии и мононейропатии [туннельный запястный синдром]) развивались чаще в группе пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. В основных плацебо контролируемых исследованиях периферическая полинейропатия, подтвержденная исследованиями нервной проводимости, была отмечена у 1,9 % пациентов (17 из 898 пациентов) в группе терифлуномида 14 мг в сравнении с 0,4 % пациентов (4 из 898 пациентов) в группе плацебо. У 5 пациентов с периферической нейропатией, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг, было прекращено лечение; у 4 из них

131821

Старая редакция	Новая редакция
сообщалось о выздоровлении после прекращения лечения. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)* В клинических исследованиях на фоне приема терифлуномида не зафиксировано повышения риска возникновения злокачественных опухолей. Риск возникновения злокачественных опухолей, а именно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему. *Тяжелые кожные реакции* Во время пострегистрационного применения терифлуномида сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций. *Астения*	сообщалось о выздоровлении после прекращения лечения. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)* В клинических исследованиях на фоне приема терифлуномида не зафиксировано повышения риска возникновения злокачественных опухолей. Риск возникновения злокачественных опухолей, а именно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему. *Тяжелые кожные реакции* Во время пострегистрационного применения терифлуномида сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственно-обусловленная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). *Астения*

131821

Старая редакция	Новая редакция
В ходе плацебо-контролируемых исследований в группах применения плацебо, терифлуномида в дозе 7 мг и терифлуномида в дозе 14 мг частота развития астении составила 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % соответственно. **Особые указания** Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с рассеянным склерозом. ***Мониторинг*** *До начала лечения следует провести следующие исследования:* • измерение артериального давления; • определение активности АЛТ; • общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови. *Во время лечения терифлуномидом следует регулярно контролировать следующие параметры:* • артериальное давление; • активность АЛТ. Следует	В ходе плацебо-контролируемых исследований в группах применения плацебо, терифлуномида в дозе 7 мг и терифлуномида в дозе 14 мг частота развития астении составила 2,0 %, 1,6 % и 2,2 % соответственно. **Особые указания** Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с рассеянным склерозом. ***Мониторинг*** *До начала лечения следует провести следующие исследования:* • измерение артериального давления; • определение активности АЛТ; • общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови. *Во время лечения терифлуномидом следует регулярно контролировать следующие параметры:* • артериальное давление; • активность АЛТ. Следует

131821

Старая редакция	Новая редакция
определять активность ферментов печени каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев терапии и каждые 8 недель после этого периода или на основании клинических признаков и симптомов, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия или желтуха и (или) потемнение мочи. При уровнях АЛТ, в 2–3 раза превышающих ВГН, мониторинг следует проводить еженедельно.	определять активность ферментов печени каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев терапии и каждые 8 недель после этого периода или на основании клинических признаков и симптомов, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия или желтуха и (или) потемнение мочи. При уровнях АЛТ, в 2–3 раза превышающих ВГН, мониторинг следует проводить еженедельно.
• в случае появления новых симптомов и признаков (например, инфекции) во время лечения необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови.	• в случае появления новых симптомов и признаков (например, инфекции) во время лечения необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением количества тромбоцитов в периферической крови.
Процедура ускоренного выведения терифлуномида из организма Терифлуномид медленно выводится из плазмы: концентрации в плазме	***Процедура ускоренного выведения терифлуномида из организма*** Терифлуномид медленно выводится из плазмы: концентрации в плазме

131821

Старая редакция	Новая редакция
достигают значений ниже 0,02 мг/л в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных отклонений в процессе выведения лекарственных веществ выведение может длиться до 2-х лет. Выведение препарата можно ускорить с помощью процедуры ускоренного выведения терифлуномида, описанной в разделе «Фармакокинетика», приводящей к снижению более чем на 98 % концентрации терифлуномида в плазме крови. ***Печеночная недостаточность*** У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Терифлуномид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени. У пациентов, принимавших препарат Абаджио®, наблюдалось повышение активности ферментов печени. Повышения активности АЛТ в основном отмечались в течение первых 6 месяцев лечения. В половине случаев показатели	достигают значений ниже 0,02 мг/л в среднем за 8 месяцев, хотя из-за индивидуальных отклонений в процессе выведения лекарственных веществ выведение может длиться до 2-х лет. Выведение препарата можно ускорить с помощью процедуры ускоренного выведения терифлуномида, описанной в разделе «Фармакокинетика», приводящей к снижению более чем на 98 % концентрации терифлуномида в плазме крови. ***Печеночная недостаточность*** У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Терифлуномид противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени. У пациентов, принимавших препарат Абаджио®, наблюдалось повышение активности ферментов печени. Повышения активности АЛТ в основном отмечались в течение первых 6 месяцев лечения. В половине случаев показатели

131821

Старая редакция	Новая редакция
вернулись к норме без отмены препарата. В клинических исследованиях применение терифлуномида прекращалось, если повышение активности АЛТ дважды превышало ВГН в 3 раза. Активность трансаминаз в сыворотке крови возвращалась к норме в течение, приблизительно, 2 месяцев после отмены препарата Абаджио®.	вернулись к норме без отмены препарата. В клинических исследованиях применение терифлуномида прекращалось, если повышение активности АЛТ дважды превышало ВГН в 3 раза. Активность трансаминаз в сыворотке крови возвращалась к норме в течение, приблизительно, 2 месяцев после отмены препарата Абаджио®.
Следует контролировать показатели активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 6 месяцев до начала лечения препаратом Абаджио®. Активность АЛТ следует определять каждые 2 недели в течение 6 месяцев после начала применения препарата Абаджио®. Вопрос о мониторинге показателей функции печени также следует рассматривать, когда препарат Абаджио® применяется одновременно с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене препарата Абаджио® следует рассматривать при подтверждении повышения активности трансаминаз в	Следует контролировать показатели активности трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 6 месяцев до начала лечения препаратом Абаджио®. Активность АЛТ следует определять каждые 2 недели в течение 6 месяцев после начала применения препарата Абаджио®. Вопрос о мониторинге показателей функции печени также следует рассматривать, когда препарат Абаджио® применяется одновременно с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Вопрос об отмене препарата Абаджио® следует рассматривать при подтверждении повышения активности трансаминаз в

131821

Старая редакция	Новая редакция
сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающем ВГН. Следует мониторировать активность трансаминаз и концентрацию билирубина в сыворотке крови на фоне терапии препаратом Абаджио®, особенно у пациентов, у которых развиваются такие симптомы, указывающие на нарушение функции печени, как необъяснимая тошнота, рвота, боли в животе, повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или потемнение мочи. При подозрении на наличие связи между нарушением функции печени и применением терифлуномида необходимо досрочно прекратить прием препарата и начать процедуру ускоренного выведения (см. раздел «Фармакокинетика»), а также проводить еженедельный мониторинг активности печеночных ферментов вплоть до их нормализации. Если развитие печеночной недостаточности вследствие приема терифлуномида признано маловероятным, так как была выявлена другая вероятная причина, можно рассматривать	сыворотке крови, более чем в 3 раза превышающем ВГН. Следует мониторировать активность трансаминаз и концентрацию билирубина в сыворотке крови на фоне терапии препаратом Абаджио®, особенно у пациентов, у которых развиваются такие симптомы, указывающие на нарушение функции печени, как необъяснимая тошнота, рвота, боли в животе, повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или потемнение мочи. При подозрении на наличие связи между нарушением функции печени и применением терифлуномида необходимо досрочно прекратить прием препарата и начать процедуру ускоренного выведения (см. раздел «Фармакокинетика»), а также проводить еженедельный мониторинг активности печеночных ферментов вплоть до их нормализации. Если развитие печеночной недостаточности вследствие приема терифлуномида признано маловероятным, так как была выявлена другая вероятная причина, можно рассматривать

131821

Старая редакция	Новая редакция
возобновление терапии терифлуномидом с еженедельным контролем показателей функции печени до их нормализации. Кроме случая развития острого гепатита в ходе проведения клинических исследований, при проведении пострегистрационного исследования наблюдались случаи лекарственного поражения печени (иногда жизнеугрожающие), часто в сочетании терифлуномида с другими гепатотоксическими лекарственными средствами. Препарат Абаджио® необходимо назначать с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем. ***Гипопротеинемия*** Поскольку терифлуномид в высокой степени связывается с белками крови, в основном с альбуминами, концентрация несвязанного терифлуномида в плазме может повышаться у пациентов с гипопротеинемией, например, при нефротическом синдроме. Терифлуномид не следует назначать	возобновление терапии терифлуномидом с еженедельным контролем показателей функции печени до их нормализации. Кроме случая развития острого гепатита в ходе проведения клинических исследований, при проведении пострегистрационного исследования наблюдались случаи лекарственного поражения печени (иногда жизнеугрожающие), часто в сочетании терифлуномида с другими гепатотоксическими лекарственными средствами. Препарат Абаджио® необходимо назначать с осторожностью пациентам, злоупотребляющим алкоголем. ***Гипопротеинемия*** Поскольку терифлуномид в высокой степени связывается с белками крови, в основном с альбуминами, концентрация несвязанного терифлуномида в плазме может повышаться у пациентов с гипопротеинемией, например, при нефротическом синдроме. Терифлуномид не следует назначать

131821

Старая редакция	Новая редакция
пациентам с выраженной гипопротеинемией. ***Артериальное давление*** На фоне применения терифлуномида может повышаться артериальное давление. Необходимо контролировать артериальное давление перед началом лечения терифлуномидом и периодически во время лечения. В случае повышения артериального давления необходимо проводить соответствующую антигипертензивную терапию до и во время лечения терифлуномидом. ***Инфекции*** У пациентов с тяжелыми активными инфекциями начало лечения терифлуномидом необходимо отложить до полного выздоровления. В плацебо контролируемых исследованиях при приеме терифлуномида повышения частоты тяжелых инфекций не наблюдалось. Однако, с учетом иммуномодулирующего эффекта препарата Абаджио®, в случае развития у пациента тяжелой инфекции необходимо рассмотреть	пациентам с выраженной гипопротеинемией. ***Артериальное давление*** На фоне применения терифлуномида может повышаться артериальное давление. Необходимо контролировать артериальное давление перед началом лечения терифлуномидом и периодически во время лечения. В случае повышения артериального давления необходимо проводить соответствующую антигипертензивную терапию до и во время лечения терифлуномидом. ***Инфекции*** У пациентов с тяжелыми активными инфекциями начало лечения терифлуномидом необходимо отложить до полного выздоровления. В плацебо контролируемых исследованиях при приеме терифлуномида повышения частоты тяжелых инфекций не наблюдалось. Однако, с учетом иммуномодулирующего эффекта препарата Абаджио®, в случае развития у пациента тяжелой инфекции необходимо рассмотреть

131821

Старая редакция	Новая редакция
необходимость прекращения лечения препаратом, и перед возобновлением терапии необходимо оценить возможные преимущества и риски. В связи с длительным периодом полувыведения препарата необходимо рассмотреть необходимость проведения процедуры ускоренного выведения терифлуномида с помощью колестирамина или активированного угля.	необходимость прекращения лечения препаратом, и перед возобновлением терапии необходимо оценить возможные преимущества и риски. В связи с длительным периодом полувыведения препарата необходимо рассмотреть необходимость проведения процедуры ускоренного выведения терифлуномида с помощью колестирамина или активированного угля.
Пациенты, принимающие препарат Абаджио®, должны немедленно сообщать о симптомах инфекций врачу. Пациентам с активными острыми и хроническими инфекциями не следует начинать лечение препаратом Абаджио® до полного излечения. Прием препарата Абаджио® не рекомендуется при тяжелом иммунодефиците, нарушениях со стороны костного мозга или при тяжелых неконтролируемых инфекциях.	Пациенты, принимающие препарат Абаджио®, должны немедленно сообщать о симптомах инфекций врачу. Пациентам с активными острыми и хроническими инфекциями не следует начинать лечение препаратом Абаджио® до полного излечения. Прием препарата Абаджио® не рекомендуется при тяжелом иммунодефиците, нарушениях со стороны костного мозга или при тяжелых неконтролируемых инфекциях.
Безопасность препарата Абаджио® у пациентов с латентной формой туберкулеза неизвестна. Скрининг на туберкулез в клинических	Безопасность препарата Абаджио® у пациентов с латентной формой туберкулеза неизвестна. Скрининг на туберкулез в клинических

131821

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях систематически не проводился. Пациентам, имеющим положительный тест на туберкулез при скрининге, перед началом приема препарата Абаджио® необходимо пройти соответствующее лечение.	исследованиях систематически не проводился. Пациентам, имеющим положительный тест на туберкулез при скрининге, перед началом приема препарата Абаджио® необходимо пройти соответствующее лечение.
Нарушения функции легких	***Нарушения функции легких***
В клинических исследованиях терифлуномида не наблюдалось случаев интерстициальных легочных нарушений. При пострегистрационном применении препарата Абаджио® наблюдалось развитие интерстициальных болезней легких, включая острый интерстициальный пневмонит.	В клинических исследованиях терифлуномида не наблюдалось случаев интерстициальных легочных нарушений. При пострегистрационном применении препарата Абаджио® наблюдалось развитие интерстициальных болезней легких, включая острый интерстициальный пневмонит.
Во время лечения лефлуномидом, активным метаболитом которого является терифлуномид, сообщалось о развитии интерстициальных болезней легких, обострении ранее существовавших интерстициальных болезней легких. Интерстициальные болезни легких могут развиваться остро в любое время в течение лечения и иметь различные клинические проявления. Интерстициальные болезни легких	Во время лечения лефлуномидом, активным метаболитом которого является терифлуномид, сообщалось о развитии интерстициальных болезней легких, обострении ранее существовавших интерстициальных болезней легких. Интерстициальные болезни легких могут развиваться остро в любое время в течение лечения и иметь различные клинические проявления. Интерстициальные болезни легких

131821

Старая редакция	Новая редакция
могут приводить к летальному исходу. Развитие новых или ухудшение существующих легочных симптомов, таких как кашель и одышка, сочетающихся с лихорадкой или без лихорадки, может быть причиной для прекращения терапии и для дальнейшего соответствующего обследования пациента. В случае необходимости отмены препарата следует рассмотреть вопрос о начале процедуры ускоренного выведения терифлуномида (см. раздел «Фармакокинетика»).	могут приводить к летальному исходу. Развитие новых или ухудшение существующих легочных симптомов, таких как кашель и одышка, сочетающихся с лихорадкой или без лихорадки, может быть причиной для прекращения терапии и для дальнейшего соответствующего обследования пациента. В случае необходимости отмены препарата следует рассмотреть вопрос о начале процедуры ускоренного выведения терифлуномида (см. раздел «Фармакокинетика»).
Гематологические нарушения	***Гематологические нарушения***
В плацебо контролируемых исследованиях наблюдалось уменьшение среднего количества лейкоцитов в крови приблизительно на 15 % от исходного уровня (главным образом, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов) и количества тромбоцитов приблизительно на 10 %. Перед началом терапии препаратом Абаджио® и во время лечения необходимо проводить клинический анализ крови с определением	В плацебо контролируемых исследованиях наблюдалось уменьшение среднего количества лейкоцитов в крови приблизительно на 15 % от исходного уровня (главным образом, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов) и количества тромбоцитов приблизительно на 10 %. Перед началом терапии препаратом Абаджио® и во время лечения необходимо проводить клинический анализ крови с определением

131821

Старая редакция	Новая редакция
лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии препаратом Абаджио® необходимо проводить дополнительный мониторинг при появлении клинических симптомов и признаков, указывающих на наличие инфекции. У пациентов с существующей анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями костномозгового кроветворения или имеющих высокий риск подавления костномозгового кроветворения, имеется повышенный риск развития гематологических нарушений при применении препарата Абаджио®. В случае развития указанных нежелательных реакций для уменьшения концентрации терифлуномида в плазме крови необходимо рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. В случаях выраженных гематологических нарушений, включая панцитопению, применение	лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов в периферической крови. На фоне терапии препаратом Абаджио® необходимо проводить дополнительный мониторинг при появлении клинических симптомов и признаков, указывающих на наличие инфекции. У пациентов с существующей анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями костномозгового кроветворения или имеющих высокий риск подавления костномозгового кроветворения, имеется повышенный риск развития гематологических нарушений при применении препарата Абаджио®. В случае развития указанных нежелательных реакций для уменьшения концентрации терифлуномида в плазме крови необходимо рассмотреть вопрос о применении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. В случаях выраженных гематологических нарушений, включая панцитопению, применение

131821

Старая редакция	Новая редакция
препарата Абаджио® и любого другого подавляющего костномозговое кроветворение препарата должно быть прекращено, и следует рассмотреть вопрос о проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.	препарата Абаджио® и любого другого подавляющего костномозговое кроветворение препарата должно быть прекращено, и следует рассмотреть вопрос о проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида.
Кожные реакции	***Кожные реакции***
В ходе клинических исследований терифлуномида не было выявлено ни одного случая развития тяжелых кожных реакций. Такие случаи, включая развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, редко наблюдались при пострегистрационном применении препарата.	Сообщалось о случаях развития серьезных кожных реакций, иногда с летальным исходом, включая развитие синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза и лекарственно-обусловленной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).
У пациентов, получавших лефлуномид, исходное соединение, главным метаболитом которого является терифлуномид, также сообщалось об очень редких случаях развития лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).	Если возникает подозрение, что наблюдаемые со стороны кожи и/или слизистых оболочек реакции (язвенный стоматит) принимают характер тяжелых генерализованных кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза - синдрома Лайелла, лекарственно-обусловленной реакции с эозинофилией и системными симптомами – DRESS
В случае появления язвенного стоматита прием терифлуномида	

131821

Старая редакция	Новая редакция
следует прекратить. Если возникает подозрение, что наблюдаемые со стороны кожи и/или слизистых оболочек реакции принимают характер тяжелых генерализованных кожных реакций (синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза - синдрома Лайелла), прием терифлуномида и любых других препаратов, потенциально вызывающих подобные реакции, необходимо прекратить и следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида. В таких случаях пациенты не должны возобновлять лечение терифлуномидом (см. раздел «Противопоказания»). Во время терапии терифлуномидом сообщалось о случаях развития псориаза (в том числе пустулезного псориаза) и обострения уже имеющегося псориаза. На основании оценки заболевания и анамнеза пациента может быть рассмотрен вопрос о прекращении приема терифлуномида или начале процедуры его ускоренного выведения.	синдрома), лечение терифлуномидом и любыми другими препаратами, потенциально вызывающими подобные реакции, должно быть прекращено; следует немедленно начать процедуру ускоренного выведения терифлуномида. В таких случаях пациенты не должны возобновлять лечение терифлуномидом (см. раздел «Противопоказания»). Во время терапии терифлуномидом сообщалось о случаях развития псориаза (в том числе пустулезного псориаза) и обострения уже имеющегося псориаза. На основании оценки заболевания и анамнеза пациента может быть рассмотрен вопрос о прекращении приема терифлуномида или начале процедуры его ускоренного выведения.

131821

Старая редакция	Новая редакция
Периферическая нейропатия У пациентов, принимавших препарат Абаджио®, наблюдались случаи периферической нейропатии. После прекращения приема препарата состояние большинства пациентов улучшалось. Тем не менее, отмечалась значительная вариабельность исхода периферической нейропатии, т.е. у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у части пациентов интенсивность симптомов не менялась. Если у пациента, принимавшего препарат Абаджио®, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Абаджио® и проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. ***Вакцинация*** Два клинических исследования показали, что вакцинации инактивированным неоантигеном (первая вакцинация) или повторным антигеном (ревакцинация) или сенсибилизирующим антигеном (стимуляция) были безопасными и	***Периферическая нейропатия*** У пациентов, принимавших препарат Абаджио®, наблюдались случаи периферической нейропатии. После прекращения приема препарата состояние большинства пациентов улучшалось. Тем не менее, отмечалась значительная вариабельность исхода периферической нейропатии, т.е. у некоторых пациентов нейропатия разрешилась, а у части пациентов интенсивность симптомов не менялась. Если у пациента, принимавшего препарат Абаджио®, диагностирована периферическая нейропатия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Абаджио® и проведении процедуры ускоренного выведения терифлуномида. ***Вакцинация*** Два клинических исследования показали, что вакцинации инактивированным неоантигеном (первая вакцинация) или повторным антигеном (ревакцинация) или сенсибилизирующим антигеном (стимуляция) были безопасными и

131821

Старая редакция	Новая редакция
эффективными во время лечения препаратом Абаджио®. Применение живых ослабленных вакцин может быть связано с риском инфицирования и поэтому его следует избегать.	эффективными во время лечения препаратом Абаджио®. Применение живых ослабленных вакцин может быть связано с риском инфицирования и поэтому его следует избегать.
Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия	***Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия***
Поскольку лефлуномид является исходным соединением терифлуномида, одновременный прием терифлуномида с лефлуномидом не рекомендован.	Поскольку лефлуномид является исходным соединением терифлуномида, одновременный прием терифлуномида с лефлуномидом не рекомендован.
Одновременное применение терифлуномида с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, применяемыми для лечения рассеянного склероза, не изучалось. Исследования по безопасности, в которых терифлуномид принимался одновременно с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом на протяжении до одного года, не выявили проблем с безопасностью. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения рассеянного склероза не изучалась.	Одновременное применение терифлуномида с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, применяемыми для лечения рассеянного склероза, не изучалось. Исследования по безопасности, в которых терифлуномид принимался одновременно с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом на протяжении до одного года, не выявили проблем с безопасностью. Безопасность этой комбинации при длительном приеме для лечения рассеянного склероза не изучалась.

131821

Старая редакция	Новая редакция
Переход на препарат Абаджио® или с препарата Абаджио® На основании клинических данных, относящихся к одновременному применению терифлуномида с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом, можно сказать, что нет никакой необходимости в периоде ожидания при начале терапии терифлуномидом после интерферона бета или глатирамера ацетата, или при начале терапии интерфероном бета или глатирамера ацетатом после терапии терифлуномидом. В связи с длительным периодом полувыведения натализумаба одновременная системная экспозиция, и, следовательно, одновременное воздействие на иммунную систему может произойти в случае начала терапии препаратом Абаджио® в течение 2-3-х месяцев после прекращения приема натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на препарат Абаджио®. С учетом периода полувыведения	***Переход на препарат Абаджио® или с препарата Абаджио®*** На основании клинических данных, относящихся к одновременному применению терифлуномида с интерфероном бета или с глатирамера ацетатом, можно сказать, что нет никакой необходимости в периоде ожидания при начале терапии терифлуномидом после интерферона бета или глатирамера ацетата, или при начале терапии интерфероном бета или глатирамера ацетатом после терапии терифлуномидом. В связи с длительным периодом полувыведения натализумаба одновременная системная экспозиция, и, следовательно, одновременное воздействие на иммунную систему может произойти в случае начала терапии препаратом Абаджио® в течение 2-3-х месяцев после прекращения приема натализумаба. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии натализумабом на препарат Абаджио®. С учетом периода полувыведения

131821

Старая редакция	Новая редакция
финголимода необходим 6-недельный интервал без терапии для элиминации из организма циркулирующих веществ. От 1-го до 2-х месяцев необходимо для возвращения количества лимфоцитов к норме после прекращения применения финголимода. Начало лечения препаратом Абаджио® в течение этого временного интервала может привести к одновременной системной экспозиции финголимода и терифлуномида. Это может приводить к аддитивному воздействию на иммунную систему. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии финголимодом на терапию препаратом Абаджио®.	финголимода необходим 6-недельный интервал без терапии для элиминации из организма циркулирующих веществ. От 1-го до 2-х месяцев необходимо для возвращения количества лимфоцитов к норме после прекращения применения финголимода. Начало лечения препаратом Абаджио® в течение этого временного интервала может привести к одновременной системной экспозиции финголимода и терифлуномида. Это может приводить к аддитивному воздействию на иммунную систему. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при переходе с терапии финголимодом на терапию препаратом Абаджио®.
У пациентов с рассеянным склерозом медиана периода полувыведения из организма составляла приблизительно 19 дней на фоне приема повторных доз препарата в дозе 14 мг. Если принято решение о прекращении лечения препаратом Абаджио® в течение 5 периодов полувыведения (приблизительно 3,5 месяца, хотя у	У пациентов с рассеянным склерозом медиана периода полувыведения из организма составляла приблизительно 19 дней на фоне приема повторных доз препарата в дозе 14 мг. Если принято решение о прекращении лечения препаратом Абаджио® в течение 5 периодов полувыведения (приблизительно 3,5 месяца, хотя у

131821

Старая редакция	Новая редакция
некоторых пациентов может быть и дольше), начало другой терапии приведет к одновременной системной экспозиции с препаратом Абаджио®. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, что требует обязательного соблюдения мер предосторожности.	некоторых пациентов может быть и дольше), начало другой терапии приведет к одновременной системной экспозиции с препаратом Абаджио®. Это может привести к аддитивному воздействию на иммунную систему, что требует обязательного соблюдения мер предосторожности.
Лактоза	***Лактоза***
Поскольку таблетки препарата Абаджио® содержат лактозу, пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.	Поскольку таблетки препарата Абаджио® содержат лактозу, пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

Руководитель Регуляторного
Центра Экспертизы Евразийского региона Маликова М.Н.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА «Санофи-авентис груп» (Франция) «Sanofi-aventis groupe» (France) Регуляторный департамент 2013 г. МОСКВА

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2 ФГБУ НЦЭСМП

131821